

Kommentar

angående tidigare artikel

Vi publicerar här synpunkter och svar gällande en artikel i Onkologi i Sverige nr 3, 2021, med titeln "NOAK – bra alternativ till lågmolekylärt heparin vid cancerassocierad venös tromboembolism". Artikeln är skriven av **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. Synpunkterna kommer från **Karin Heby Henricson**, MSc, PhD, Scientific Evidence Partner, Oncology Roche, och **Vicky Chatzakos**, MSc, PhD, Senior Medical Advisor Oncology/Hematology Pfizer, som inleder nedan.

I artikeln står följande:

"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..."

"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 blödningsrisken." Referens till Europeiska hjärtförbundet (ESC) (Steffel et al., 2018, Table 4).

I artikeln har man även lagt in en tabell, Tabell 3, med ett urval av olika cancerläkemedel som listats i Steffel et al., 2018, Table 4:

Påståendena i artikeln har väckt frågor inom hälso- och sjukvården eftersom det i gällande produktresuméer för NOAK (apixaban, rivaroxaban och edoxaban) och TKI (krizotinib, alektinib, entrectinib och pralsetinib) inte står något om kontraindikation mellan dessa substanser. Både till Pfizer (som tillhandahåller apexaban och krizotinib samt ett flertal TKI) och Roche (som tillhandahåller ett flertal TKI), har det inkommit frågor från professionen särskilt med avseende på skrivningarna "NOAK ska inte användas hos patienter under behandling med TKI" och "Absolut kontraindikation" (se Tabell 3) mellan NOAK och TKI.

Det är dock korrekt som artikelförfattarna skriver att "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". Som starka hämmare omnämns "vissa tyrosinkinashämmare" och mer konkret krizotinib som exempel.

Krizotinib produktresumé (4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner):

"Krizotinib är en måttlig hämmare av CYP3A. Därför ska samtidig administrering av krizotinib och CYP3A-sub-

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.

strat med snävt terapeutiskt index [...] undvikas (se avsnitt 4.4). Om denna kombination är nödvändig måste behandlingen övervakas noggrant."

"Noggrann övervakning rekommenderas när krizotinib administreras med läkemedel som är P-gp-substrat" (till exempel NOAK).

Krizotinib har enligt Produktresumén en måttlig interaktionseffekt vilken inte är tillräcklig för en kontraindikation. Motsvarande gäller även för flera andra TKIer, det vill säga att de är svaga till måttliga hämmare av CYP3A4 och P-gp, och inte når upp i en magnitud som skulle ligga till grund för kontraindikation.

Vi efterfrågar en rättelse gällande påståendet att "NOAK ska inte användas hos patienter under behandling med TKI..." som det står i den sammanfattande texten av artikeln. Det skulle även vara önskvärt med en korrigerig av kategoriseringen "Absolut kontraindikation" i Tabell 3. Om det däremot skulle ha tillkommit nya data som styrker kon-

traindikation skulle vi gärna vilja ta del av dessa. Vi har varit i kontakt med författarna och fått svaret att rekommendationen baseras på expertopinion i Steffel et al., 2018, Tabell 4. Vi vill med denna begäran om rättelse inte på något sätt förminska risken med samtidig administrering av NOAK och TKI, och det kan även finnas skäl till försiktighet beroende på övriga riskfaktorer hos patienten samt potentiellt överlappande biverkningsprofiler. Men det finns ingen kontraindikation för samtidig behandling med NOAK och TKI enligt produktresuméerna. Noggrann övervakning och monitorering av patienterna rekommenderas med hänvisning till respektive preparats Produktresumé.

Med vänlig hälsning,

Karin Heby Henricson, MSc PhD Scientific Evidence Partner
Oncology Roche

Vicky Chatzakeos, MSc PhD Senior Medical Advisor Oncology/
Hematology Pfizer

REFERENSER:

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.

www.fass.se

Produktresumé för:

Eliquis (apixaban)

Xarelto (rivaroxaban)

Lixiana (edoxaban)

Xalkori (krizotinib)

Alecensa (alektinib)

Rozlytrek (entrectinib)

Gavreto (pralsetinib)

Svar från författarna:

Vi tackar representanter från Roche och Pfizer för deras kommentar av vår artikel publicerad i *Onkologi i Sverige* nr 3, 2021. De tar upp en viktig aspekt om interaktioner mellan tyrosinkinashämmare (TKI) och nya orala direktverkande antikoagulantia (NOAK).

I vår artikel (tabell nr 3) står att det finns en absolut kontraindikation för samtidig användning av NOAK och tyrosinkinashämmarna krizotinib, imatinib, vandetanib och sunitinib. Kommentaren uppmärksammade att det enligt produktresumén för dessa läkemedel, saknas en specifik kontraindikation för samtidig administrering av NOAK.

Informationen som vi presenterade baserades på data från tabell nr 4 i The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation (2018 EHRA riktlinjer).

Enligt 2018 EHRA riktlinjer presenteras att imatinib och krizotinib, inte bör användas ("should not be used") tillsammans med NOAK på grund av deras egenskaper av stark hämning av P-glykoprotein (P-gp), måttlig hämning av CYP3A4, och "CYP3A4/P-gp competitors".

Vandetanib och sunitinib presenteras med samma rekommendation: bör inte användas ("should not be used") tillsammans med NOAK på grund av P-gp och CYP3A4 interaktion.

Samma rekommendationer återfinns i EHRAs uppdaterade riktlinjer från 2021 som publicerades efter vår artikel. Det är viktigt att poängtera att författarna till den citerade artikeln anger att dessa rekommendationer gäller då information saknas från bland annat produktresumén eller PK/

PD-data och baseras på en expert opinion. De nämner även att rekommendationerna kan komma att ändras över tid när mer data finns tillgänglig.

Som ett exempel kan vi nämna att i det i krizotinibs produktresumé står att krizotinib kan hämma intestinallyt P-gp, men det nämns inte vilken grad av hämning preparatet har.

Vi drar slutsatsen att samtidig administrering av NOAK med krizotinib, imatinib, vandetanib, eller sunitinib inte rekommenderas enligt EHRA:s 2018 och 2021 riktlinjer. Förhoppningsvis kommer mer data att finnas tillgänglig i framtiden för att förtydliga graden av interaktion vilket kan bidra till en säkrare användning av dessa läkemedel. Samtidigt håller vi med om att termen "absolut kontraindicerad" från tabell nr 3 kan ersättas med "bör inte användas".

Slutligen är det viktigt att nämna, som svar på kommentaren, att inte alla tyrosinkinashämmare interagerar med NOAK på samma sätt som de ovan nämnda läkemedlen.

Tania-Mihaela Nicolaescu, specialistläkare i internmedicin, ST-läkare onkologi, onkologkliniken, Västmanlands sjukhus, Västerås, tania-mihaela.nicolaescu@regionvastmanland.se

Andreea Sima, specialistläkare i internmedicin, hematologi och onkologi, doktorand, onkologkliniken, Västmanlands sjukhus, Västerås, andreea.sima@regionvastmanland.se