



CANCER OG VENØS TROMBOEMBOLISME



RETNINGSLINJEN ER UDARBEJDET AF:
DANSK SELSKAB FOR TROMBOSE OG HÆMOSTASE
& DANSK SELSKAB FOR KLINISK ONKOLOGI

Arbejdsgruppens medlemmer

- » **Overlæge Morten Schnack Rasmussen (formand)**
Gastroenheden K, Bispebjerg Hospital
- » **Overlæge Mikkel Helleberg Dorff**
Hematologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- » **Afdelingslæge Marianne Ingerslev Holt**
Kræftsygdomme, Aarhus Universitetshospital
- » **Afdelingslæge, lektor, ph.d. Erik Lerkevang Grove**
Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital
- » **Professor, overlæge, ph.d. Anne-Mette Hvas**
Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

Anvendte forkortelser

AK:	Antikoagulans
APTT:	Aktiveret partiel tromboplastintid
CVK:	Centralt venekateter
CT:	Computertomografi
DSTH:	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
DVT:	Dyb venøs trombose
eGFR:	Estimeret glomerulær filtrationsrate
HIT:	Heparininduceret trombocytopeni
INR:	International normaliseret ratio
LE:	Lungeemboli
LMH:	Lavmolekylært heparin
NOAK:	Non-vitamin K orale antikoagulantia
PET:	Positron emissionstomografi
UFH:	Ufraktioneret heparin
VKA:	Vitamin K antagonist
VTE:	Venøs tromboemboli

Indholdsfortegnelse

0. Arbejdsgruppens anbefalinger	4
1. Indledning	5
1.1. Kommissorium	5
1.2. Litteratursøgning	5
2. Epidemiologi og patofysiologi	6
2.1. Cancer og venøs trombose	6
2.2. Patofysiologi	7
2.3. Cancertype og -behandling og risiko for VTE	7
2.3.1. Cancertypens betydning	7
2.3.2. Cancerbehandlingens betydning	8
3. Livskvalitet og overlevelse	11
3.1. Livskvalitet	11
3.2. Antikoagulansbehandling og overlevelse	12
4. Udredning for uerkendt cancer hos patienter med idiopatisk venøs trombose	13
5. Tromboseprofylakse	18
5.1. Cancerkirurgi	18
5.2. Ambulante cancerpatienter	21
5.3. Cancerpatienter indlagt af medicinsk årsag	24
6. Behandling af VTE	25
6.1. Initial behandling	25
6.2. Længerevarende behandling	26
6.3. Behandlingsmodaliteter	28
6.3.1. Lavmolekylære hepariner, vitamin K antagonist og non-VKA orale antikoagulantia	28
6.3.2. Kompressionsstrømper	36
6.3.3. Trombolyse	37
6.3.4. Vena cava filter	38
7. Særlige kliniske problemstillinger	41
7.1. Cancerpatienter med øget blødningsrisiko	41
7.1.1. Trombocytopeni	41
7.1.2. Nedsat leverfunktion	43
7.1.3. Nedsat nyrefunktion	44
7.2. Incidentel venøs tromboemboli	46
7.3. Recidiv af venøs tromboemboli under antitrombotisk behandling	47
7.4. Kateterrelateret trombose	50
8. Atrieflimren	52
9. Referencer	55

0. Arbejdsgruppens anbefalinger

- » Patienter med idiopatisk venetrombose anbefales ikke omfattende udredning for underliggende cancer, medmindre der er klare sygdomstegn.
- » Patienter, der opereres for maligne solide tumores i abdomen eller bækken, skal have tromboseprofylakse i 4 uger efter operationen.
- » Cancerpatienter, som er indlagte og immobiliserede, bør tilbydes tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin, medmindre der findes kontraindikation herfor.
- » Cancerpatienter i ambulant kemoterapi skal ikke rutinemæssigt tilbydes tromboseprofylakse, medmindre patienten har særlig høj risiko for venetrombose.
- » Patienter med myelomatose i behandling med thalidomid, lenalidomid eller pomalidomid bør tilbydes tromboseprofylakse.
- » Patienter med aktiv cancer og nydiagnostiseret venøs tromboemboli bør behandles med vægtbaseret lavmolekylært heparin subkutant eller peroral NOAK (edoxaban, rivaroxaban eller apixaban) i mindst 6 måneder.
- » Længerevarende antikoagulationsbehandling bør overvejes hos patienter med venøs tromboemboli og aktiv cancer; præparatvalget afhænger af patientens livskvalitet, ønsker og forventninger.
- » Cancerpatienter anbefales kun anvendelse af kompressionsstrømper ved symptomer på post-trombotisk syndrom og andre følger af venetrombose, men ikke alene som forebyggelse mod posttrombotisk syndrom.
- » Trombolysebehandling kan overvejes til cancerpatienter med hæmodynamisk betydende lungeemboli efter individuel vurdering af blødningsrisiko og behandlingsbehov.
- » Vena cava filter frarådes til cancerassocieret venetrombose hos patienter, der tolererer antikoagulationsbehandling, men kan overvejes hos patienter med absolut kontraindikation mod antikoagulationsbehandling.
- » Cancerpatienter med øget blødningsrisiko, herunder trombocytopeni, nyresvigt og leversvigt vurderes individuelt med hensyn til type og intensitet af antikoagulationsbehandlingen.
- » Incidentel venøs tromboemboli hos cancerpatienter behandles som symptomatisk venøs tromboemboli bortset fra isolerede perifere venetromboser (distal dyb venøs trombose og subsegmental lungeemboli), der ikke behandles men følges tæt.
- » Cancerpatienter, som får recidiv af venetrombose under velreguleret vitamin K-antagonistbehandling, bør skifte til lavmolekylært heparin i terapeutisk dosis. Ved recidiv under behandling med lavmolekylært heparin bør dosis øges.
- » Hos cancerpatienter med trombose relateret til centralt venekateter anbefales, at det centrale venekateter forbliver in-situ, og patienten behandles med lavmolekylært heparin i 3 måneder. Katetret seponeres kun, hvis det ikke fungerer, er inficeret eller ikke længere er nødvendigt.
- » Patienter med aktiv cancer og atrieflimren anbefales lavmolekylært heparin i terapeutisk dosering. Cancerpatienter i stabil fase uden metastaser eller pågående cancerbehandling vurderes individuelt med henblik på skift til peroral behandling med vitamin K-antagonister eller non-vitamin K orale antikoagulantia.

1. Indledning

1.1. Kommissorium

■ Den første rapport "Cancer og venøs trombose" blev i 2009 udgivet af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH). Rapporten var skrevet af en tværfaglig arbejdsgruppe med følgende kommissorium: *"Fastlæggelse af evidensbaserede retningslinjer for forebyggelse af venøs tromboemboli hos cancerpatienter og via disse udbrede kendskabet til og implementeringen af tromboseprofylakse, hvor denne forebyggelse er indiceret"*.

Retningslinjerne skulle indeholde:

Rationale for tromboseprofylakse

Definition af risikosituationer hos cancerpatienten hvor tromboseprofylakse er indiceret
(kirurgi/kemoterapi/strålebehandling)

Behandlingsregimer for tromboseprofylakse samt venøs tromboemboli hos cancerpatienter
(start og varighed af behandlingen)

I 2017 blev CAT rapporten opdateret og revideret af en ny arbejdsgruppe nedsat af DSTH. Rapporten gennemgik en omfattende revision med reduktion i nogle af kapitlerne og med tilføjelse af nye kapitler, herunder "Livskvalitet og overlevelse", "Udredning for erkendt cancer hos patienter med idiopatisk venøs trombose", "Særlige kliniske tilstande" og "Atrieflimren".

Den foreliggende CAT rapport har i efteråret 2016 været udsendt i høring blandt medlemmerne af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH), Dansk Hæmatologisk Selskab (DHS) og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (DSKO). Rapporten har ligeledes været fremlagt i høring på efterårsmødet i DSTH i Aarhus den 17/11-2016 samt trykt i DSTH-Forum nr. 1/2017. I høringsfasen er indkommet et antal forslag og tilføjelser, der alle er gennemgået i arbejdsgruppen. Fremtidige forslag og bemærkninger modtages på CAT-rapport@outlook.dk.

Med baggrund i publiceringen af tre randomiserede studier om brugen af NOAK til behandling af cancer associeret trombose er kapitel 6 (Behandling af VTE) i december 2019 blevet revideret og en ny behandlingsvejledning tilføjet.

1.2. Litteratursøgning

■ Arbejdsgruppen har søgt den understøttende videnskabelige evidens via en omfattende litteratursøgning. Resultaterne af litteraturgennemgangen er efterfølgende fremlagt i arbejdsgruppen, hvor resultaterne er diskuteret og anbefalingerne udarbejdet i fællesskab. Der er ikke solid evidens indenfor alle rapportens områder. I nogle situationer har arbejdsgruppen derfor foretaget et pragmatisk valg med hensyn til anbefalinger.

2. Epidemiologi og patofysiologi

2.1. Cancer og venøs trombose

■ Det har siden Trousseau's tid været kendt, at der eksisterer en sammenhæng mellem trombose og cancer (1). Incidensen af venøs tromboemboli (VTE) hos indlagte patienter med aktiv cancer er omkring 7 gange højere end hos tilsvarende patienter uden cancer (2). Endvidere ses en markant øget cancerincidens i løbet af det første år efter idiopatisk VTE (3). Definitionen af aktiv cancer ved solide tumorer mangler international konsensus. I denne rapport er følgende definition af aktiv cancer hos patienter med solide tumorer anvendt: Patienter anses for at have aktiv cancer ved nydiagnosticeret cancer, inoperable tumorer, ved recidiv, ved metastaserende cancer og/eller ved pågående antineoplastisk behandling (4, 5).

FAKTABOKS

AKTIV CANCER HOS PATIENTER MED SOLIDE TUMORER DEFINERES SOM:

- » Nydiagnosticeret cancer
- » Inoperable tumorer
- » Ikke radikalt opererede tumorer
- » Metastaserende cancer
- » Recidiv af canceren
- » Pågående antineoplastisk behandling



VTE hos cancerpatienter medfører en betydelig forværring af prognosen. Et dansk kohortestudie viste, at 1 års-overlevelsen er 12% hos patienter med samtidig VTE på cancer-diagnosetidspunktet sammenlignet med 36% hos en alders-, køns- og cancer-type-matchet gruppe patienter uden VTE på diagnosetidspunktet (6). Ligeledes er VTE og infektion de hyppigste dødsårsager hos cancerpatienter næst efter cancersygdommen selv (7). Anvendelse af antitrombotisk behandling til forebyggelse og behandling af VTE hos disse patienter er derfor vigtig og ligeværdig med anden potentiel livreddende og lindrende behandling.

2. Epidemiologi og patofysiologi

Sammenhængen mellem forskellige cancertyper og risiko for udvikling af VTE er beskrevet i flere studier, hvilket er nærmere omtalt i afsnit 2.3 I et dansk kohortestudie omfattende 15.348 patienter med dyb venøst trombose (DVT) og 11.305 patienter med lungeemboli (LE), fandt man 1.737 tilfælde af cancer (6,5%). Den stærkeste association med VTE blev påvist hos patienter med cancer i henholdsvis pancreas, ovarier, lever (primær) eller hjerne (8). Lunge- og kolorektal cancer er blandt de hyppigste cancerformer hos både mænd og kvinder og udgør omkring 20 % af alle cancerformer.

Den præoperative prævalens af VTE hos patienter, der var henvist til operation for kolorektal cancer, viste sig i et dansk studie at være næsten 8% (9), og postoperativ VTE findes hos omkring 20% af cancerpatienter, såfremt der ikke gives tromboseprofylakse til disse patienter (10). VTE-risikoen øges med tumorbyrden (11, 12).

2.2. Patofysiologi

■ Den biologiske sammenhæng mellem VTE og cancer er kompleks. En af de væsentligste sammenhænge er, at cancercellers exponering af vævsfaktor via aktivering af koagulationssystemet og trombocytterne øger risikoen for trombose og faciliterer metastasering (Figur 1, side 10). Desuden medfører samspillet mellem vævsfaktor og trombin en øget angiogenese, hvilket medfører vaskularisering af tumor (13). Adhæsionsmolekylet P-selektin findes i trombocytter og endothelceller og har betydning for primærtumors evne til at metastasere. P-selektin medvirker til, at metastaserende tumorceller i blodbanen kan adherere til endotelceller og dermed migrere udenfor karbanen (14).

2.3. Cancertype og -behandling og risiko VTE

2.3.1. Cancertypens betydning

■ Udvikling af VTE beskrives traditionelt som et samspil mellem generelle risikofaktorer, cancerspecifikke risikofaktorer og behandlingsrelaterede risikofaktorer, der påvirker den fine balance i hæmostasen (Tabel 1 og Tabel 2, side 9). Dette er bedst illustreret ved Virchows tese om samspillet mellem karvæg, flow og blodets sammensætning (15) (se figur 1, side 10).

Hos cancerpatienter nedsættes flowet i venerne i forbindelse med immobilisering og ved direkte kompression fra en voksende tumor. Cancersygdomme kan resultere i både direkte og indirekte effekter på karvæggen ved blandt andet tumorgennemvækst eller øget inflammatorisk påvirkning. Ændringer i blodets sammensætning ses som øget aktivitet i koagulationssystemet ved cancer oftest på grund af øget ekspresion af vævsfaktor (16).

2. Epidemiologi og patofysiologi

2.3.2. Cancerbehandlingens betydning

Kemoterapi

■ Cytostatisk behandling er en selvstændig risikofaktor for udvikling af VTE, og den årlige incidens af VTE hos patienter i kemoterapi er estimeret til 11% (15). Der er stor forskel på risikoen for at udvikle VTE under kemoterapi, hvor risikoen under behandling med stoffer som cyclophosphamid, methotrexat, 5-fluorouracil, og cisplatin er bedst beskrevet (16).

Hormoner/antihormoner

■ Tamoxifen øger risikoen for trombose uanset tilstedeværelse af malign sygdom eller samtidig brug af kemoterapi. Risikoen for trombose hos kvinder over 50 år i behandling med tamoxifen er dobbelt så stor som i en sammenlignelig kontrolgruppe, der ikke fik tamoxifen (17). Risikoen for trombose hos kvinder i adjuverende behandling med tamoxifen er 1-2% (18, 19). Kombination af hormonel behandling og cytostatisk behandling hos kvinder med cancer mammae øger tromboserisikoen yderligere (20). I en undersøgelse af effekten af kemoterapi blev 5.408 kvinder randomiseret til tamoxifen eller placebo og efterfølgende fulgt i 5 år. Tamoxifen gav en signifikant øget risiko for VTE (21). Risikoen for trombose ved behandling med aromatase-hæmmere synes mindre end med tamoxifen (22).

I en randomiseret undersøgelse af raloxifen, en selektiv østrogen-receptor-modulator mod brystkræft, blev 5.129 kvinder randomiseret til raloxifen og 2.576 til placebo (23). Raloxifen medførte en signifikant øget risiko for VTE (relativ risiko på 3,1; 95% konfidensinterval på 1,5-6,2) trods en forholdsvis beskedne absolut risiko blandt de raloxifen behandlede (0,7% risiko for DVT og 0,3% risiko for LE).

Immunmodulerende stoffer

■ Risikoen for trombose hos patienter, der modtager behandling med thalidomid, er betydeligt øget. Risikoen for VTE øges fra 12-17% med thalidomid alene versus 26-28%, hvis thalidomid kombineres med dexamethason eller kemoterapi (24, 25). Lenalidomid, som er en thalidomid analog, giver ligeledes øget risiko for VTE (26).

Targeteret behandling (antistoffer og væksthæmmere)

■ Et systematisk review af bivirkninger til *vascular endothelial growth factor* inhibitorer viste, at der var signifikant øget risiko for myokardieinfarkt og arterielle tromboser ved denne behandling, mens risikoen for VTE kun fandtes let øget (27).

2. Epidemiologi og patofysiologi

TABEL 1: RISIKOFAKTORER FOR VENØS TROMBOEMBOLI HOS CANCERPATIENTER

GENERELLE RISIKOFAKTORER	CANCERSPECIFIKKE RISIKOFAKTORER	BEHANDLINGSSPECIFIKKE RISIKOFAKTORER
Alder	Cancertype: Hjerne (primær), pancreas, ovarie, øvre gastroenterolo- giske cancere, nyre og urinveje, andre gynækologiske cancere, visse hæmatologiske cancere	Kirurgi
Køn		Kemoterapi
Immobilisering		Hormonbehandling
Tidligere VTE		Blodtransfusion
Inflammation	Cancerstadie	Centralt venekateter
	Stase grundet tumortryk	Erythropoietin-stimulerende stoffer
Infektion	Tid siden cancer-diagnose	Angiogenesehæmmende behandling

TABEL 2: SAMMENHÆNG MELLEM CANCERTYPE OG RISIKOEN FOR VENØS TROMBOEMBOLI

CANCERTYPE	VTE RATE PER 10.000 PATIENTER
Ovarie	120
Hjerne	117
Pancreas	110
Lymfom	98
Leukæmi	81
Kolon	76
Lunge	61

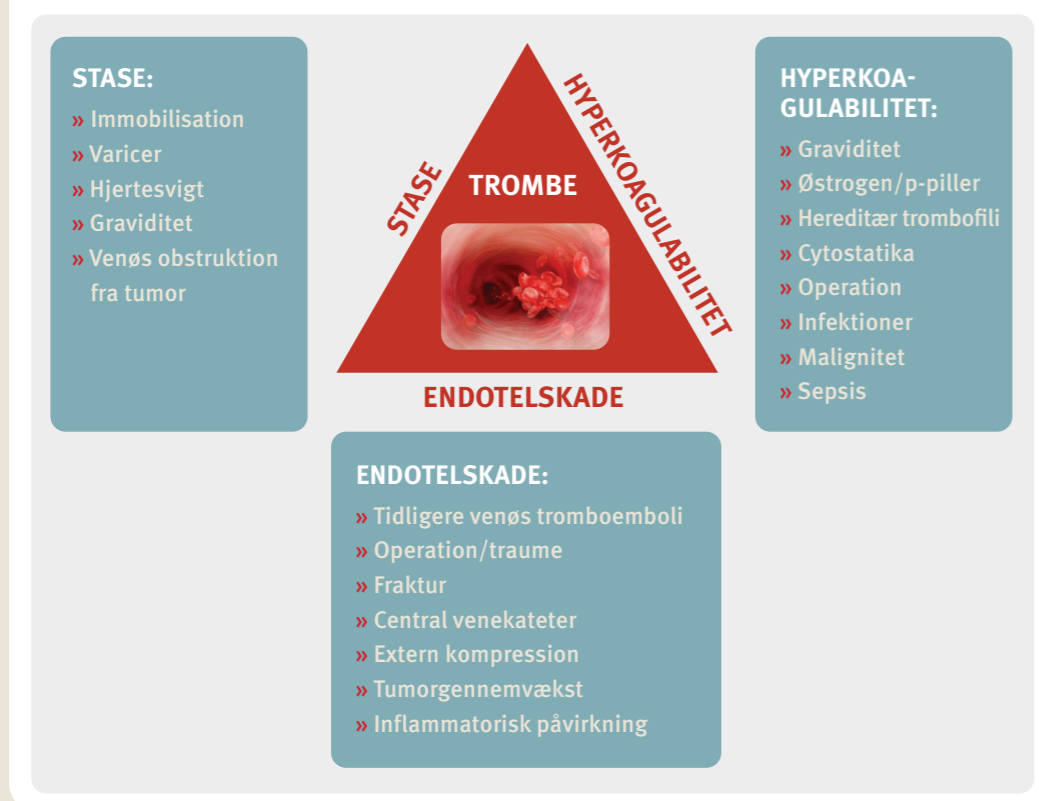
Leviton N et al. *Medicine* Baltimore 1999;78(5):285-91

2. Epidemiologi og patofysiologi

Understøttende behandling

■ Anvendelse af erythropoiese-stimulerende stoffer hos cancerpatienter øger risikoen for VTE. I en metaanalyse med godt 8000 patienter, baseret på 38 fase III undersøgelser, der sammenlignede erythropoiese-stimulerende stoffer med placebo eller standardbehandling, var der en relativ risiko for VTE med erythropoiese-stimulerende stoffer på 1,57 (95% konfidensinterval: 1,31-1,87). Forekomsten af VTE hos erythropoiese-stimulerende stoffer -behandlede patienter var 7,5% versus 4,9% blandt kontrolpatienter (28).

FIGUR 1: VIRCHOWS TRIADE



3. Livskvalitet og overlevelse

3.1. Livskvalitet

■ VTE er forbundet med betydelig påvirkning af patienternes livskvalitet på grund af den associerede morbiditet og øgede risiko for mortalitet. Især øget risiko for mortalitet kan være årsag til betydelig bekymring og ængstelse.

I kvalitative interviewundersøgelser af S. Noble et al beskrives for første gang patienternes præferencer for behandling af VTE (29-31). Først og fremmest opleves den cancerassocierede VTE af patienterne som en komplikation til deres kræftforløb, og kræftforløbet er for patienterne det mest betydende. Dette medfører, at patienterne først og fremmest ønsker en VTE behandling, der interfererer mindst muligt med deres øvrige kræftbehandling. Dertil ønsker patienterne den mest effektive behandling med den mindste blødningsrisiko. Først som en 4. prioritet kommer ønsket om peroral behandling fremfor subkutan injektion, såfremt dette var muligt.

Patienterne fortæller, at de ikke har oplevet sig informeret om risikofaktorer for VTE, eller hvorledes de skal reagere på alarmsymptomer, hvilket medfører forsinket diagnosticering og behandling. Patienterne oplever ofte det at få VTE-diagnosen som chokerende og medførende betydelig ængstelse i det akutte forløb. De oplever at få sparsom information, som i øvrigt primært er fokuseret på den praktiske håndtering af sprøjter og injektioner. I den efterfølgende tid beskriver patienterne, at der indtræder en ny hverdag, hvor de lever med deres VTE og antikoagulas (AK)-behandling og har forskellige mestringsstrategier for dette.

Der er ingen tvivl om, at cancerpatienter oplever det anderledes at få diagnosticeret symptomgivende VTE sammenlignet med patienter, der sættes i AK-behandling på baggrund af tilfældigt fundet VTE uden symptomer herpå. Dette påvirker også patienternes behandlingspræferencer i relation til behandlingsvarighed og -strategi. Patienter med svære debutsymptomer giver udtryk for betydelig ængstelse ved tale om eventuelt behandlingsophør eller -skifte, hvorimod den asymptomatiske patient ikke altid har samme bekymring og ofte ønsker at ophøre med AK-behandlingen, så snart dette er muligt.

Med hensyn til behandlingsvalg er der ingen tvivl om, at jo mindre evidens, der foreligger, og jo længere henne i et sygdomsforløb patienten er, desto mere betyder patienternes præferencer, og desto større vægt skal disse tillægges.

3. Livskvalitet og overlevelse

3.2. Antikoagulansbehandling og overlevelse

■ Det har i en årrække været antaget, at AK-behandling kunne øge overlevelsen hos cancerpatienter (32, 33).

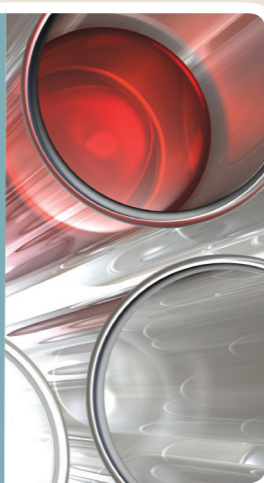
Hypotesen har været, at specielt hepariner, udover den antikoagulerende virkning, tillige kan hæmme tumorvækst, angiogenese og metastasering, og dermed potentielt øge overlevelsen hos cancerpatienter. I en metaanalyse af 9 randomiserede, kontrollerede undersøgelser, havde lavmolekylært heparin (LMH) i profylaksedoser dog ingen effekt på overlevelsen hos cancerpatienter sammenlignet med placebo eller ingen behandling. Der er imidlertid en række svagheder i disse studier, idet patientgrupperne var heterogent sammensat med mange forskellige cancertyper i fremskredent stadium og dermed forskellig tromboseisiko. Endvidere anvendte man profylaksedoser af LMH (34).

Det er således fortsat uafklaret, om højere doser LMH anvendt på udvalgte cancertyper kan have en gavnlige effekt på overlevelsen. Indtil flere data fra kontrollerede studier foreligger, kan AK-behandling til cancerpatienter uden VTE med henblik på forbedring af prognosen ikke anbefales.

FAKTABOKS

ANBEFALINGER FOR ANTI-KOAGULANSBEHANDLING OG OVERLEVELSE

LMH og anden AK-behandling til cancerpatienter uden VTE med det formål alene at forbedre overlevelsen anbefales ikke.



4. Udredning for uerkendt cancer hos patienter med idiopatisk venøs trombose

■ Incidensen af cancer er øget det første år efter VTE (3, 8), særligt ved formodet idiopatisk VTE og recidiverende idiopatisk VTE (35). Mere end 40% af venøse tromboser er uden identificerbare udløsende faktorer (36), og op mod 10% af patienterne med idiopatisk VTE diagnosticeres med cancer indenfor det første år (37).

På baggrund af disse data er det relevant at overveje udredning for uerkendt cancer hos patienter med idiopatisk VTE med den forventning, at tidlig diagnostik og behandling kan reducere den cancerrelaterede morbiditet og mortalitet. Ekstensiv udredning indebærer imidlertid ængstelse hos patienten, risiko for falsk positive svar og ofte behov for supplerende undersøgelser med deraf følgende risiko for komplikationer, f.eks. ved behov for bioptering. De socioøkonomiske omkostninger er ligeledes væsentlige, blandt andet fordi ekstraudgifter til udredning af falsk positive svar må påregnes (38). Iværksættelse af ekstensiv cancerudredning kræver derfor, at der eksisterer gode undersøgelsesmetoder og en effektiv behandling, som opvejer ulemperne ved udredningsprogrammet (39). Der er imidlertid begrænset evidens for rutinemæssig ekstensiv cancerudredning og derfor også stor variation i, hvordan problemstillingen håndteres i klinisk praksis.

SOMIT-studiet var et mindre, randomiseret studie (n = 201) som viste, at ekstensiv udredning førte til tidligere cancerdiagnostik, men ikke til signifikant forbedring af patienternes prognose (40).

I overensstemmelse hermed konkluderede et nyere og større (n = 630) studie, at ekstensiv screening med anamnese, objektiv undersøgelse, blodprøver, røntgen af thorax, computer tomografi (CT)-scanning af thorax-abdomen og mammografi kun resulterede i begrænset udbytte og ingen overlevelsesgevinst (41).

SOME-studiet, der er det nyeste og mest omfattende studie på området, sammenlignede en 'standard-screening' med standard-screening plus tillæg af omfattende CT-scanning med organspecifikke scanningsprotokoller (lever, pancreas, blære samt virtuel kolo- og gastroskopi) (42). Studiet fandt, at 33 af 854 randomiserede patienter blev diagnosticeret med cancer efter 12 måneders opfølgning: 3,2% i 'standardgruppen' mod 4,5% i gruppen, der tillige blev CT-scannet (p = 0,28). Forfatterne konkluderede, at cancerincidensen efter idiopatisk VTE er lav, og at rutinemæssig tillæg af CT-scanning ikke gav en klinisk meningsfuld gevinst. Studiet bør imidlertid ikke tolkes således, at cancerscreening ved idiopatisk VTE slet ikke er nødvendig, eftersom den manglende gevinst ved ekstensiv udredning skal ses i forhold til kontrolgruppen, der undergik en ganske omfattende 'standard-screening' med blodprøver, røntgen af thorax og undersøgelse for bryst, cervix og prostatacancer.

4. Udredning for uerkendt cancer hos patienter med idiopatisk venøs trombose

Et nyligt studie fokuserede på ¹⁸F-fluorodeoxyglukose positron emissions tomografi (PET)/CT-scanning i tillæg til blodprøver, objektiv undersøgelse og røntgen af thorax. PET/CT-scanningen resulterede ikke i signifikant bedre detektion af cancer efter idiopatisk VTE (5,6 vs 2,0%, p = 0,07) (43). Endelig fandt man i en omfattende oversigtsartikel med gennemgang af 36 studier af cancerudredning efter idiopatisk VTE, at værdien af ekstensiv udredning er begrænset (37). Således var det kun CT af abdomen-bækken, der øgede antallet af fundne cancertilfælde signifikant, hvorimod ultralydsskanning og tillæg af cancermarkører som f.eks. carcinoembryonalt antigen og prostata-specifikt antigen ikke havde signifikant effekt. Det blev ikke belyst, om udredningen havde effekt på den cancerspecifikke mortalitet.

En nylig dansk statusartikel om idiopatisk VTE konkluderer, at ekstensiv udredning bør forbeholdes patienter, hos hvem et basalt udredningsprogram (figur 2, side 16) giver mistanke om underliggende cancer (44), hvilket er i tråd med internationale rekommandationer (45, 46). Patienter med VTE, der tidligere er erklæret raske efter cancerbehandling, bør først og fremmest udredes for recidiv af deres cancer.

Mange af de hyppigste cancerformer kan identificeres ved basal udredning i forbindelse med førstegangs idiopatisk VTE (figur 2, side 16). Der bør således være fokus på grundig anamnese inklusiv mulige cancerassocierede symptomer (tabel 3, side 15), dispositioner, tobak- og alkoholforbrug samt komorbiditet, grundig objektiv undersøgelse, et mindre panel af blodprøver og røntgen af thorax (figur 2, side 16). Tærsklen for basal cancerudredning bør formentlig være lavere hos rygere (44) og eventuelt også hos patienter med markant forhøjet fibrin d-dimer (47).

Ekstensiv udredning bør forbeholdes patienter hos hvem, der efter ovennævnte udredningsprogram er bestyrket mistanke om underliggende cancer. Ved sammensætning af udredningsprogrammet kan man støtte sig til Sundhedsstyrelsens diagnostiske pakkeforløb, men det konkrete udredningsprogram bør individualiseres i forhold til patientens symptomer, fund og risikoprofil. Det anbefales, at alle patienter følger de aldersspecifikke cancerscreeningsprogrammer.

4. Udredning for uerkendt cancer hos patienter med idiopatisk venøs trombose

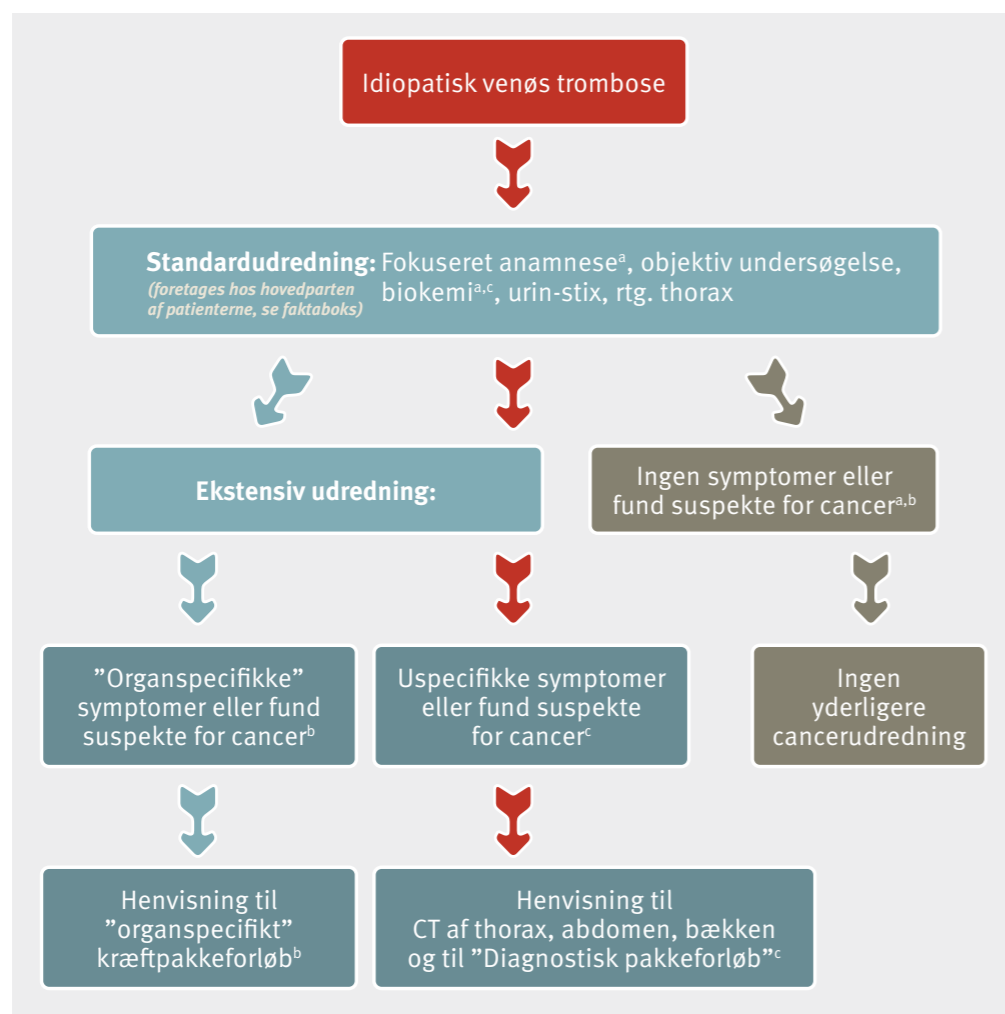
TABEL 3: GENERELLE OG ORGANSPECIFIKKE SYMPTOMER, SOM KAN VÆRE ASSOCIERET MED UNDERLIGGENDE CANCER (48)

ORGANER	SYMPTOMER
GENERELT	Påfaldende træthed Almen sygdomsfølelse Større utilsigtet vægttab Feber uden kendt årsag Nedsat appetit, kvalme
ORGANSPECIFIKKE EKSEMPLER	
Lever, galdeveje, pancreas	Ikterus
Ovarier	Øget abdominalomfang, tyngdefornemelse, hyppig vandladning
Lunger	Hoste, hæshed, hæmoptyse, hyppig recidiverende nedre luftvejsinfektioner
Kolon/endetarm	Blod i afføringen, ændret afføringsmønster
Øsofagus/ventrikel	Synkebesvær, smerter, blodigt opkast, blod i afføring



4. Udredning for uerkendt cancer hos patienter med idiopatisk venøs trombose

FIGUR 2: FLOW-CHART FOR CANCERUDREDNING HOS PATIENTER MED IDIOPATISK VENØS TROMBOSE (48)



a) Hæmoglobinkoncentration, middelcellevolumen, middelcellehæmoglobinindhold, leukocyt- og differentialtælling, koncentrationer af: retikulocytter, trombocytter, C-reaktivt protein, natrium, kalium, kreatinin, calcium (total), albumin, glukose, bilirubin, alaninaminotransferase, basisk fosfatase, pancreasspecifik amylase, laktatdehydrogenase, IgG, IgA, IgM, thyroideastimulerende hormon, M-komponent, international normaliseret ration (INR) og aktiveret partiel tromboplastintid (APTT).

b) 1) <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/folkesygdomme/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

2) https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/~/_media/2AAEDDF3495C4E6BA3F95E82B2E851B4.ashx

4. Udredning for uerkendt cancer hos patienter med idiopatisk venøs trombose

ANBEFALINGER FOR UDREDNING FOR UERKENDT CANCER HOS PATIENTER MED IDIOPATISK VENØS TROMBOSE

» Der ses let øget cancerforekomst efter idiopatisk VTE, især i de første 6-12 måneder. Ved recidiv af idiopatisk VTE, er cancerforekomsten yderligere forøget.

» Udvidet udredning for cancer anbefales ikke rutinemæssigt, men grundig anamnese og objektiv undersøgelse bør altid foretages, og de fleste patienter bør tillige gennemgå standardudredning med alders- og kønsspecifikke blodprøver samt røntgen af thorax. Udvalgte patienter kan tillige udredes med f.eks. gastro/koloskopi, mammografi, CT scanning af thorax-abdomen-bækken, idet valget af supplerende udredningsprogram baseres på patientens alder, køn, symptomer og fund ved objektiv undersøgelse.

» Patienter med VTE, der tidligere er erklæret raske efter cancerbehandling, bør først og fremmest udredes for recidiv af deres oprindelige cancer.

FAKTABOKS

5. Tromboseprofylakse

5.1. Cancerkirurgi

■ VTE er en hyppigt forekommende komplikation til alle former for operative indgreb (10). Generelt er cancerkirurgi forbundet med en fordobling af risikoen for postoperativ VTE sammenlignet med tilsvarende kirurgi for benigne sygdomme (48). VTE udgjorde i et prospektivt kohortestudie den hyppigste dødsårsag indenfor de første 30 dage efter cancerkirurgi (49). Postoperativ DVT er derudover forbundet med risiko for senere udvikling af posttrombotisk syndrom (50) eller LE, der kan medføre pludselig, uventet død. Proximal asymptomatisk DVT er ligeledes vist at være forbundet med øget dødelighed hos medicinske patienter (51).

LMH er det mest anvendte præparat til tromboseprofylakse og er vist at være mindst lige så effektivt og sikkert som ufraktioneret heparin (UFH) (52). Perioperativ tromboseprofylakse anvendes på praktisk taget alle kirurgiske afdelinger i Danmark. Med hensyn til postoperativ tromboseprofylakse er der dog forskelle med hensyn til valg af præparat, dosering, doseringstidspunkt og behandlingsvarighed (53). Der findes ingen undersøgelser, der sufficent har testet kliniske forskelle mellem de markedsførte typer LMH. Et klinisk studie omhandlende større abdominalkirurgi viste, at fondaparinux administreret 6 timer postoperativt var ligeså effektivt som LMH opstartet præoperativt og gentaget 12 timer efter første dosis (54). Der findes endnu ingen studier om effekt og sikkerhed af non-vitamin K orale antikoagulantia (NOAK) i forbindelse med cancerkirurgi.

Kombination af UFH og graduerede støttestrømper er ved abdominalkirurgi mere effektiv end UFH alene (55). Fra et teoretisk synspunkt er det sandsynligt, at den synergistiske effekt med støttestrømper kan overføres til LMH og fondaparinux, men dette er ikke undersøgt.

Laparoskopisk kirurgi er minimal invasiv kirurgi, og dette forventedes at kunne reducere incidensen af postoperative tilfælde af VTE. Imidlertid viste et observationelt studie af 301 patienter, der fik foretaget laparoskopisk kolorektalresektion for cancer, en incidens af VTE på 17,7% (95% konfidensinterval: 13,4%-22,0%) påvist ved kompressions-ultralydsscanning 8. postoperative dag (56).

Dosering af lavmolekylært heparin

■ To studier, som testede brug af LMH efter cancerkirurgi, viste en dokumenteret bedre effekt af høj profylaksedosis versus lav profylaksedosis uden en samtidig øgning i blødningskomplikationer (57, 58). Det svenske studie viste, at en højere dosis LMH (dalteparin 5000 IE versus 2500 IE) medførte signifikant lavere incidens af VTE ved cancerkirurgi uden samtidig øget blødningsrisiko (57). Tilsvarende er enoxaparin 40 mg dagligt vist at være signifikant mere effektiv end 20 mg dagligt ved cancerkirurgi (58).

5. Tromboseprofylakse

Doseringstidspunkt

■ Præoperativ opstart af tromboseprofylakse udgør den bedst dokumenterede praksis (10). Dette understøttes af ortopædkirurgiske studier, der viser, at tromboseprofylakse med LMH bør initieres fra 2 timer før operation til højst 6 timer efter operation (59). Et studie med patienter henvist til kolorektalkirurgi for cancer viste, at knapt 8% af patienterne havde ultralyds-påvist DVT på henvisningstidspunktet. Dette understøtter yderligere præoperativ initiering af medikamentel tromboseprofylakse (9).

LMH administreres enten aftenen inden operation eller i halv profylaksedosis 2 timer præoperativt med gentagelse i halv tromboseprofylakse dosis 12 timer efter første dosis. Ved administration af fondaparinux opstartes tromboseprofylakse 6 timer postoperativt (54).

Varighed af tromboseprofylakse

■ En fjerdedel af postoperative symptomatiske VTE ved cancer optræder efter udskrivelsen og kræver genindlæggelse (60). Ifølge en prospektiv kohorteundersøgelse opstod 40% af postoperative VTE'er mindst 21 dage efter kirurgi (49). Der foreligger nu solid evidens for at tilbyde tromboseprofylakse med LMH i 4 uger efter større abdominal- og bækkenkirurgi, jvf. to metaanalyser (61, 62). Den første metaanalyse er et Cochrane review af 4 studier til evaluering af forlænget tromboseprofylakse (28 dage) med LMH til patienter, der gennemgik større abdominalkirurgi. Denne metaanalyse viste en signifikant reduktion af incidensen af såvel asymptomatiske som symptomatiske tromber (61). Arbejdet af Fagarasanu et al. er et systematisk review og meta-analyse af 7 randomiserede eller prospektive studier af forlænget tromboseprofylakse med LMH til patienter opereret for abdominal, gynækologisk eller urologisk cancer. Dette arbejde viste ligeledes en signifikant reduktion af VTE-forekomsten ved forlænget postoperativ tromboseprofylakse (62).

Et randomiseret studie sammenlignede 1 versus 4 ugers tromboseprofylakse med LMH efter laparoskopisk kolorektal cancerkirurgi og viste, at forlænget tromboseprofylakse med LMH signifikant nedsatte risikoen for postoperativ VTE (67). Der er således også indikation for tromboseprofylakse med LMH i 28 dage til cancerpatienter, der gennemgår laparoskopiske indgreb.

I forbindelse med ortopædkirurgiske indgreb foretaget under fast track regime og med minimal invasiv kirurgisk teknik, er der i observationelle studier fundet en reduktion af symptomatisk VTE (64). Det er dog endnu uafklaret, om de nyere modaliteter i relation til anæstesi, postoperativ smertelindring, mobilisering og minimal invasiv kirurgi, kan reducere incidensen af postoperativ tromboser hos cancerpatienter og dermed om disse patienter har behov for 28 dages tromboseprofylakse eller kan nøjes med tromboseprofylakse under indlæggelsen.

5. Tromboseprofylakse

ANBEFALINGER FOR CANCERKIRURGI

» Patienter, der gennemgår kirurgi for maligne solide tumorer, bør have tromboseprofylakse med:

LMH

- Dalteparin 2500 IE x 2 dagligt på operationsdagen, herefter 5000 IE x 1 dagligt
- Enoxaparin 20 mg x 2 dagligt på operationsdagen, herefter 40 mg x 1 dagligt
- Tinzaparin 3500 IE x 1 dagligt på operationsdagen, herefter 4500 IE x 1 dagligt

LMH gives 0-2 timer præoperativt og gentages 12 timer senere.

Fondaparinux 2,5 mg x 1 dagligt startende 6 timer postoperativt.

» LMH eller fondaparinux gives i kombination med kompressionsstrømper.

» Patienter, der opereres for maligne tumorer i abdomen eller bækkenet bør have tromboseprofylakse i 4 uger efter operationen (både åben kirurgi og laparoskopisk kirurgi).

FAKTABOKS



5. Tromboseprofylakse

5.2. Ambulante cancerpatienter

■ Patienter med aktiv cancersygdom har væsentlig øget risiko for VTE. Risikoen er størst i de første måneder efter, at cancersygdommen er konstateret (65). Flere behandlingsformer øger denne trombosetendens, herunder de fleste kemoterapeutika (66, 67), og flere af de understøttende behandlinger, f.eks. erythropoietin, øger ligeledes risikoen yderligere (68). Det er derfor relevant at overveje, om anvendelsen af primær tromboseprofylakse bør anvendes til cancerpatienter og i givet fald hvilke.

Tromboseprofylakse under ambulant kemoterapi er bedst undersøgt. I en systematisk metaanalyse fra 2014 af 12 randomiserede kliniske studier med i alt 6.323 patienter påviste Di Nisio et al en signifikant reduktion i forekomsten af symptomgivende VTE'er hos ambulante patienter i kemoterapi, der modtog tromboseprofylakse, men fandt ingen overlevelsesegevinst (69). Imidlertid sås meget brede konfidensintervaller for forekomsten af større blødninger og et relativt højt number-needed-to-treat på 60. I denne metaanalyse indgik også patienter fra de 2 studier PROTECT og SAVE-ONCO. I PROTECT-studiet påvistes en halvering i forekomsten af VTE fra 3,9% til 2% hos patienter med bryst-, lunge-, gastrointestinal-, pancreas-, ovarie og hoved-halscancer, der fik tromboseprofylakse med LMH nadroparin (70). SAVE-ONCO studiet viste en lignende effekt af LMH semuloparin med en reduktion i VTE fra 3,4 til 1,2% (71). I de fleste randomiserede studier, der har sammenlignet effekten af LMH versus placebo, har den absolutte risikoreduktion været mindre end 5% (72). I et nyligt større randomiseret studie af lungecancerpatienter kunne der ikke påvises nogen mortalitetsreduktion af profylaktisk LMH (73).

I kraft af en beskeden absolut risikoreduktion, en potentielt øget blødningsrisiko og manglende effekt på overlevelsen anbefales primær profylakse med LMH ikke rutinemæssigt til alle cancergrupper. Bestræbelserne har derfor været at forsøge at identificere de ambulante grupper af cancerpatienter, der vil kunne profitere af primær tromboseprofylakse uden at gevinsten modsvarer af en øget blødningsrisiko. Til dette formål er Khoranascoren udviklet, (tabel 4, side 22) (74). Khoranascoren er udviklet på baggrund af en cancerkohorte på 2.700 patienter, hvoraf 2,2% udviklede VTE. Ved Khoranascoren tildeles risikopoint efter cancertype, biokemiske værdier og patientspecifikke forhold. Cancerpatienter kan derved opdeles i 3 risikogrupper med forskellig risiko for venetrombose.

Khoranascoren er efterfølgende valideret i flere studier, (tabel 5, side 22) ligesom flere af studierne har forsøgt at videreudvikle Khoranascoren med henblik på endnu bedre at kunne identificere patienter i høj risiko for VTE. År et al tilføjede således hjer-netumorer til cancertypen med meget høj risiko for VTE, myelomatose og nyrecancer til høj-risiko cancer og tilføjede 1 point ved forhøjet p-selectin og 1 ved forhøjet fibrin d-dimer (75). I flere andre studier har behandling med cisplatin (76, 77) og gemcitabin (77) givet 1 ekstra point. Trods disse udvidede Khoranascorer er der enighed om, at Khoranascoren *kun* kan anvendes til at identificere en patientgruppe i høj risiko.

5. Tromboseprofylakse

TABEL 4: KHORANA-RISIKOSCORE FOR CANCERASSOCIERET VENØS TROMBOEMBOLI VED INITIERING AF KEMOTERAPI (78)

PATIENT KARAKTERISTIKA:	RISIKOSCORE
Cancertype:	
» Meget høj risiko (ventrikel, pancreas)	2
» Høj risiko (lunge, lymfom, gynækologisk, blære, testikel)	1
Præ-kemoterapi trombocytal $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hæmoglobin $\leq 6,2$ mmol/l eller brug af erythropoietin	1
Præ-kemoterapi leukocytal $> 11 \times 10^9/L$	1
Body mass index ≥ 35 kg/m ²	1

TABEL 5: OVERSIGT OVER STUDIER HVORI KHORANASCOREN ER VALIDERET

INCIDENS AF VTE HOS AMBULANTE CANCER-PATIENTER I KEMOTERAPI	ANTAL PATIENTER	LAV RISIKO (SCORE=0)	MODERAT RISIKO (SCORE=1-2)	HØJ RISIKO (SCORE ≥ 3)
Khorana, oprindelige kohorte ¹	2701	0,8%	1,8%	7,1%
Khorana, valideringskohorte ¹	1365	0,3%	2,0%	6,7%
Ay et al. (2010) ²	819	1,5%	6,7%	17,7%
Moore et al. (2011) ³	931	13,0%	17,1%	28,2%
Verso et al. (2012) ⁴	381	0,4%	2,6%	11,1%

¹(78), ²(79), ³(80), ⁴(81)

5. Tromboseprofylakse

Khoranascoren er således et valideret instrument til at kunne identificere patienter i høj risiko for venetrombose, nemlig patienter med ≥ 3 points. I denne gruppe bør tromboseprofylakse overvejes på individuel basis med fokus på mobilisering, komorbiditet, blødningsrisiko og tumorbyrde, mens der ikke er tilstrækkelig dokumentation for at anbefale tromboseprofylakse til alle alene på baggrund af Khoranascore ≥ 3 points (78). Anbefalingen er i overensstemmelse med internationale guidelines (46, 79, 80).

Patienter med myelomatose har vist sig at have en høj risiko for VTE, især i det første år efter diagnosen er stillet (81). Risikoen forøges betydeligt ved behandling med de immunmodulerende medikaminae thalidomid, lenalidomid og pomalidomid, særligt ved kombination med kemoterapi eller højdosis dexamethason (82). I et randomiseret prospektivt studie med myelomatosepatienter i kombinationsbehandling med thalidomid fandtes sammenlignelig effekt af acetylsalicylsyre 100 mg, enoxaparin 40 mg og fast dosis marevan 1,25 mg/dg (83, 84). Internationale guidelines anbefaler derfor, at alle myelomatosepatienter, der indleder behandling med thalidomid eller lenalidomid opstarter tromboseprofylakse med enten acetylsalicylsyre eller LMH afhængig af deres øvrige risikofaktorer (46, 80, 85, 86). Disse anbefalinger er i overensstemmelse med og uddybes i de opdaterede nationale guidelines på www.dmsg.dk.

ANBEFALINGER FOR TROMBOSEPROFYLAKSE

- » Tromboseprofylakse anbefales ikke rutinemæssigt til uselektede cancerpatienter i ambulant onkologisk behandling.
- » Tromboseprofylakse til ambulante cancerpatienter frarådes ved øget blødningsrisiko.
- » Tromboseprofylakse bør overvejes hos patienter med Khoranascore ≥ 3 points baseret på en individuel helhedsvurdering af patienten.
- » Patienter med myelomatose i behandling med thalidomid, lenalidomid eller pomalidomid bør rutinemæssigt tilbydes tromboseprofylakse.

FAKTABOKS

5. Tromboseprofylakse

5.3. Cancerpatienter indlagt af medicinsk årsag

■ Behovet for tromboseprofylakse til indlagte cancerpatienter er ikke undersøgt i randomiserede studier. Der foreligger dog tre placebo-kontrollerede randomiserede studier, hvor tromboseprofylakse har været anvendt til patienter indlagt med akutte medicinske sygdomme (87-89). Patienter med cancer udgjorde fra 5,1% til 15,4% af de inkluderede patienter, som blev randomiseret til placebo eller fondaparinux, enoxaparin eller dalteparin i profylaksedosis administreret subkutant én gang dagligt i op til 14 dage. Studierne viste alle en signifikant effekt med færre trombose tilfælde i grupperne, der modtog profylakse. I en subgruppe-analyse på cancerpatienterne i MEDENOX studiet fandtes en ikke-signifikant absolut riskoreduktion af VTE på knap 10% (90). En metaanalyse af cancerpatienterne i de tre studier viste overordnet ingen effekt af tromboseprofylakse til cancerpatienterne, men da det ikke er protokollerede subgruppeanalyser, er der en række muligheder for bias (91).

I de foreliggende studier findes ingen opgørelse af blødningsrisikoen under tromboseprofylakse hos cancerpatienter. Patienter med aktiv cancer, der indlægges grundet akut medicinsk tilstand og har nedsat mobilitet, bør under indlæggelsen tilbydes tromboseprofylakse med LMH eller fondaparinux i profylaksedoser, medmindre der findes kontraindikationer for behandlingen. Anbefalingen er i overensstemmelse med internationale guidelines (NCCN guidelines) (46, 79, 80, 92, 93).

Den amerikanske onkologiske organisations (ASCO) guideline fra 2014 (79) og NCCN guideline fra 2015 (92) anbefaler trods manglende randomiserede undersøgelser, at akut syge patienter med aktiv cancer og behov for indlæggelse gives tromboseprofylakse med LMW eller fondaparinux i profylaksedoser.

FAKTABOKS

**ANBEFALINGER FOR
CANCERPATIENTER
INDLAGT AF MEDICINSK
ÅRSAG**

Cancerpatienter, som er indlagte og immobiliserede, bør tilbydes tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin, medmindre der findes kontraindikation herfor.



6. Behandling af VTE

■ Standardbehandling af cancerassocieret akut VTE består initialt af enten vægtbaseret LMH administreret subkutant eller peroral behandling med NOAK (edoxaban, rivaroxaban eller apixaban) i mindst 6 måneder. Alternativt kan gives UFH intravenøst under monitorering af APTT. LMH er mindst lige så effektiv som UFH, medfører færre blødningskomplikationer (94) og mindre risiko for heparininduceret trombocytopeni (HIT) (95).

Under VTE-behandling gør der sig særlige problemer gældende for patienter med cancer. Patienterne har en øget recidiv- og blødningsrisiko under AK-behandling (96) (se også afsnit 7.3), øget komorbiditet, multifarmakologisk behandling med potentielle interaktionsproblemer, perioder med invasive indgreb, som medfører behov for pause med AK-behandlingen, samt kemoterapi med risiko for trombocytopeni og gastrointestinale læsioner.

6.1. Initial behandling

■ Den anbefalede initiale behandlingsperiode er 6 måneder, såfremt patienten har aktiv cancer. I denne periode anbefales behandling med LMH eller NOAK fremfor VKA. Denne anbefaling er i overensstemmelse med internationale retningslinjer (79, 97, 98)

Patienter med cancer-associeret VTE har væsentligt højere risiko for recidiv af VTE end patienter uden cancer (99). I CLOT-studiet blev cancerpatienter med cancerassocieret VTE randomiseret til enten 6 måneders vægt-baseret dalteparin (200 IE/kg x 1 subkutant med dosisreduktion til 150 IE/kg efter 1 måned) eller initial dalteparin og VKA som efterfølgende langtidsbehandling (4). Der fandtes en signifikant lavere recidivrisiko hos dalteparin-behandlede patienter (7,9% versus 15% hos VKA-behandlede) uden at dette medførte en øget blødningsrisiko.

I CATCH studiet blev 900 cancerpatienter med cancerassocieret VTE randomiseret til 6 måneders vægt-baseret tinzaparin (175 IE/kg x 1 dagligt) eller initial tinzaparin og VKA som efterfølgende langtidsbehandling (5). Studiet viste en tendens til færre recidiver i LMH-gruppen (6,9% versus 10% i VKA-gruppen, p-værdi = 0,07).

Der har ikke kunnet påvises nogen sikker forskel ved sammenligning af én gang versus to gange daglig injektion af LMH (100). Hjemmebehandling med LMH er sikker og mulig for de fleste patienter (101). Hos patienter, som begynder at bløde under LMH-behandling, kan det overvejes at måle plasma-anti-Xa for at undersøge, om der er sket en ophobning af LMH. Rutinemæssig monitorering af LMH-behandling med plasma-anti-Xa kan derimod ikke anbefales, da der ikke foreligger klinisk veldokumenterede anti-Xa-targetværdier (102, 103). Fondaparinux kan ligeledes anvendes til patienter med VTE (104), men der er sparsom erfaring med anvendelsen af fondaparinux til cancerpatienter.

6. Behandling af VTE

En metaanalyse med 4 randomiserede studier, der inkluderede i alt 19.060 patienter, heraf 759 cancerpatienter, indikerede, at behandling med NOAK er mindst lige så effektivt og sikkert som initial LMH og efterfølgende VKA (105).

Der foreligger publikationer af tre randomiserede studier omhandlende NOAK til behandling af VTE hos cancerpatienter (106, 125, 126).

Der pågår aktuelt flere studier, der afprøver NOAK til cancerpatienter (Clinicaltrials.gov: NCT02464969 Child trial, NCT02744092 bladet NOAK, NCT02742623COSIMO, NCT02583191 rivaroxaban).

For udførlig gennemgang af de enkelte behandlingsmodaliteter, se afsnit 6.3.

ANBEFALING VEDRØRENDE INITIAL BEHANDLING AF VTE HOS CANCERPATIENTER

FAKTABOKS

- » Patienter med aktiv cancer og VTE anbefales behandlet med enten vægtbaseret LMH subkutan eller peroral NOAK (edoxaban, rivaroxaban eller apixaban) i mindst 6 måneder.
- » Patienter med cancer i gastrointestinalkanalen, nyre og urinveje samt patienter med høj blødningsrisiko anbefales behandlet med vægtbaseret LMH subkutan pga øget blødningsrisiko ved NOAK-behandling hos disse patienter.



6.2. Længerevarende behandling

■ Patienter med VTE og cancer, der efter 6 måneders AK-behandling fortsat har aktiv cancer, anbefales generelt forlænget behandling, oftest som fortsættelse af den behandling, de hidtil har modtaget. Ved behov for længerevarende behandling kan VKA anvendes som sekundær profylakse mod recidiv ved VTE. De særligt cancerrelaterede problemer kan dog gøre det vanskeligt at gennemføre en VKA-behandling med høj kvalitet, og behandlingen er ledsaget af en øget risiko for recidiv af VTE samt blødning, jvf afsnit 7.3.

6. Behandling af VTE

I Main LITE cancerstudiet af Hull et al. blev patienter med cancer og DVT randomiseret til LMH i terapeutisk dosering eller initial LMH og efterfølgende langtidsbehandling med VKA (111). Der fandtes ingen forskel i recidivrisikoen for VTE mellem de to behandlingsregimer efter 3 måneder, men efter 12 måneders observationstid var der flere recidiver hos patienter, som var blevet behandlet med VKA. Der fandtes ingen forskel i blødningsrisiko.

Anvendelse af vægtbaseret subkutan injiceret LMH er til gene for patienten på grund af ubehaget ved de daglige injektioner, men behandlingen indebærer ikke samme ulemper som VKA og kan gives i fast daglig dosis med en effekt, der er uafhængig af ko-medicinering og kostsammensætning. Behandlingen er desuden lettere at styre i forbindelse med behov for kirurgiske indgreb eller andre invasive procedurer. Der foreligger endnu ikke studier med behandling med NOAK udover 6 måneder, men NOAK har været anvendt som længerevarende behandling af VTE hos patienter uden samtidig cancer og kan således fortsættes ved en igangværende behandling.

Valg af behandlingsstrategi må træffes i samråd med patienten med afvejning af de skitserede fordele og ulemper.

Varigheden af AK-behandling af VTE hos cancerpatienter er ikke blevet undersøgt i prospektive studier. Da cancerpatienter har øget VTE-recidivrisiko, anbefales det at fortsætte langvarig behandling hos patienter med aktiv cancer. Risiko og effekt af AK-behandlingen vurderes med jævne intervaller, hvor også patientens livskvalitet og forventet restlevetid er vigtige faktorer.

ANBEFALING FOR LÆNGEREVARENDE BEHANDLING

FAKTABOKS

- » Efter 6 måneders initial behandling hos VTE-patienter med aktiv cancer, bør længerevarende behandling overvejes hos patienter ved fortsat aktiv cancer. Valg af behandlingsstrategi afhænger af patientens livskvalitet, ønsker og forventning.
- » NOAK og LMH ligestilles som behandlingsvalg.
- » Patienter med cancer i gastrointestinalkanalen eller nyre- og urinveje samt patienter med høj blødningsrisiko anbefales behandlet med vægtbaseret LMH subkutan pga øget blødningsrisiko ved NOAK-behandling hos disse patienter.

6. Behandling af VTE

ANTITROMBOTISKE FARMACA



6.3. Behandlingsmodaliteter

6.3.1. Lavmolekylære hepariner, vitamin K antagonister og non-VKA orale antikoagulantia

■ Behandling af venøs tromboemboli hos cancerpatienter er ofte udfordrende af flere årsager. Cancerpatienter i AK-behandling har markant øget blødningstendens og højere risiko for re-trombose end patienter i AK-behandling uden cancer (107). Cancerpatienter har ofte nyrepåvirkning (108), og som følge af sygdommen oplever de ofte polyfarmaci og gastrointestinale bivirkninger.

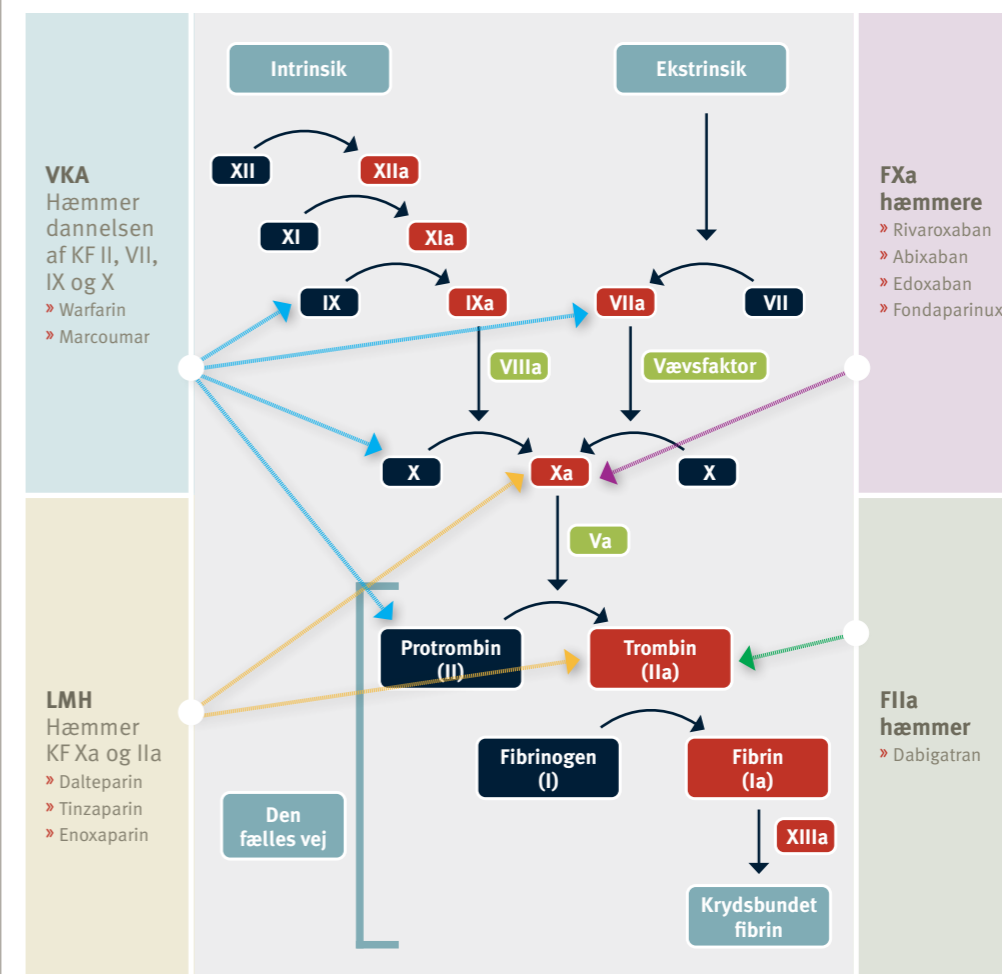
Lavmolekylære hepariner

■ Baseret på den foreliggende evidens er LMH den anbefalede heparintype ved cancerassocieret VTE. UFH blev tidligere anvendt til cancerassocieret trombose men er i dag stort set erstattet af LMH grundet en enklere administration, ligeværdig effekt og færre bivirkninger (52).

Hepariners antikoagulerende effekt opstår indirekte gennem en stimulerende virkning på antitrombin, der er kroppens væsentligste koagulationshæmmende protease. Den antikoagulerende effekt opstår ved, at en unik pentasakkaridsekvens i hepa-

6. Behandling af VTE

FIGUR 3: VIRKNINGSMEKANISME FOR ANTITROMBOTIKA



Forkortelser: F; faktor. KF; koagulationsfaktor. LMH; lavmolekylært heparin VKA; vitamin K-antagonist

rinet bindes meget kraftig til antitrombin. Ved denne binding opstår der en strukturel ændring i antitrombinet, der aktiveres og derved øger sin hæmmende virkning på flere koagulationsfaktorer, særligt faktor Xa og faktor IIa.

LMH indgives oftest subkutant og den maximale effekt opnåes efter 4-6 timer. Plasmahalveringstiden er 1,5-3 timer, og stoffet elimineres hovedsagligt renalt. LMH doseres efter vægt 1-2 gange dagligt. Biokemisk monitorering anbefales ikke rutinemæssigt. I få udvalgte situationer kan plasma-anti-Xa dog måles, f.eks. ved mistanke om ophobning af LMH ved nedsat nyrefunktion. Fortolkningen af analyseresultatet er dog forbundet med usikkerhed, da de targetværdier, der stiles mod, ikke er klinisk veldokumenterede (102, 103). Protaminsulfat kan anvendes som antidot men har kun en partiel virkning (109, 110).

6. Behandling af VTE

Den subkutane administration af LMH medfører gener for mange patienter, men sammenlignet med perorale midler har LMH den behandlingsmæssige fordel, at interaktion med kemoterapi og fødevarer samt variationer i den gastrointestinale absorption undgås. Administrationsformen er uafhængig af, om patienten er i stand til at indtage tabletter, og dosis kan let ændres i takt med variationer i patientens vægt og nyrefunktion eller pauseres kortvarigt ved behov for invasive indgreb (111).

Vitamin K antagonister

■ Virkningen af VKA opstår ved en direkte hæmning af dannelsen af de vitamin K afhængige koagulationsfaktorer (koagulationsfaktor II, VII, IX og X) og de antikoagulerende proteiner C og S. VKA administreres peroralt og absorberes næsten 100%. Behandlingseffekten optræder gradvist ved, at niveauerne af koagulationsfaktorerne falder, og den fulde behandlingseffekt indtræder efter dage til uger. Indledningen af VKA-behandling kan være forbundet med øget tromboserisiko på grund af et hurtigt fald af protein C og S. Hos patienter med aktiv trombose eller kendt protein C eller S mangel skal der derfor altid indledes med samtidig behandling med LMH, indtil INR er >2 . Plasmahalveringstiden for warfarin er ca. 36 timer og for phenprocoumon ca. 68 timer. Halveringstiden er kortest for patienter, der har behov for høj dosis og dermed har en hurtig omsætning. Eliminationen foregår helt overvejende ved metabolisering i leveren. Behandlingseffekten måles løbende med måling af INR. Behandling med VKA har et snævert terapeutisk interval mellem den ønskede antitrombotiske effekt og potentiel blødningskomplikation (112).

Der er omfattende interaktioner med andre lægemidler og fødevarer, der kan nedsætte eller øge behandlingseffekten, ligesom der er betydelig inter- og intraindividuel dosisvariation. Behandling med VKA er derfor forbundet med risiko for svingende behandlingseffekt. Risikoen er særlig udtalt for patienter med aktiv cancer grundet varierende fødeindtag og polyfarmaci. Behandling med VKA til patienter med aktiv cancer frarådes derfor som udgangspunkt til fordel for LMH. Hvis VKA-behandling vælges, anbefales skærpet information og hyppig INR kontrol.

I tilfælde af blødning eller behov for akutte indgreb ophæves effekten af VKA ved kombination af vitamin K og frisk frosset plasma eller protrombinkompleks-koncentrat. Vitamin K har maximal effekt efter 1,5 døgn, frisk frosset plasma efter ca. 2 timer. Behandling med protrombinkompleks-koncentrat udløser maximal effekt efter ca. 10 minutter (113, 114).

Non-vitamin K orale antikoagultia

■ NOAK er en gruppe af antikoagulantia, der direkte hæmmer en specifik koagulationsfaktor, enten ved selektiv hæmning af trombin (koagulationsfaktor IIa) eller af koagulationsfaktor Xa. NOAK præparaterne indtages alle peroralt 1-2 gange dagligt, har færre interaktioner end VKA og kræver ikke monitorering. Måling af plasma-

6. Behandling af VTE

niveau er dog muligt på de fleste større laboratorier, f.eks. ved behov for akut kirurgi eller mistanke om forgiftning eller ophobning. Da NOAK har en kort halveringstid og dermed hurtigt elimineres, er antidoter sjældent nødvendige. Idaruxizumab, der er antidot mod trombinhæmmeren dabigatran, blev tilgængelig i Danmark december 2015. Antidot mod Xa hæmmerne, andexanet alfa, er betinget godkendt til anvendelse (115).

Dokumentationen for NOAK til patienter uden cancer med non-valvulær atrieflimmer eller venetrombose er betydelig. I NOAK studierne fandtes behandlingen jævnbyrdig med VKA og forbundet med samme eller mindre blødningsrisiko (116-119). Metaanalyser har vist lavere forekomst af blødning – både samlede antal blødninger og alvorlig blødning, herunder særligt intrakraniell blødning (120, 121).

Nylige systematiske reviews og metaanalyser har vurderet effekten og komplikationer ved brug af NOAK til cancerassocieret trombose (105, 122, 123). Sammenlignet med VKA havde NOAK mindst samme behandlingseffekt og færre alvorlige blødninger. Der er publiceret tre randomiserede studier omhandlende NOAK til behandling af VTE hos cancerpatienter .

HOKUSAI VTE Cancer, et randomiseret, åbent studie med non-inferiority design, inkluderede 1050 patienter med aktiv cancer og akut symptomgivende eller incidentel VTE (106). Patienterne blev randomiseret til enten LMH i mindst 5 dage efterfulgt af edoxaban 60 mg 1 gang dagligt eller til dalteparin 200 IE/kg sc. 1 gang dagligt i 1 mdr. efterfulgt af 150 IE/kg sc. 1 gang dagligt i mindst 6 mdr. Studiet viste en lavere recidivrate af VTE i edoxabangruppen (7,9% versus 11,3%) men også et højere antal alvorlige blødninger i edoxabangruppen (6,9% versus 4,9%). Den øgede blødnings-tendens i edoxabangruppen fandtes især hos patienter med gastrointestinal cancer (124). Mortaliteten var sammenlignelig i de to grupper (106).

Select-D studiet var et prospektivt, randomiseret åbent pilotstudie, hvor 406 patienter med aktiv cancer og enten symptomatisk lungeemboli, proximal DVT eller incidentel VTE blev randomiseret til rivaroxaban 15 mg x 2 dagligt i 3 uger efterfulgt af 20 mg x 1 dagligt i 6 mdr. eller dalteparin 200 IE /kg x 1 dagligt i 1 mdr. efterfulgt af 150 IE/kg x 1 dagligt i 5 mdr. Studiet viste en signifikant lavere recidivrate af VTE i rivaroxabangruppen (4% versus 11%) på bekostning af en øget blødnings-tendens (6% versus 4%). Den øgede blødnings-tendens skyldtes øvre gastrointestinale blødninger og fandtes især hos patienter med gastrointestinal cancer eller hæmaturi. Man ophørte undervejs i studiet med at inkludere patienter med gastrointestinal cancer grundet den øgede blødnings-tendens (125).

ADAM VTE studiet var et randomiseret studie, hvor 300 patienter med akut VTE blev randomiseret til enten dalteparin 200 IE/kg i 30 dage efterfulgt af 150 IE/kg i 5 mdr.

6. Behandling af VTE

eller apixaban 10 mg x 2 dagligt i 7 dage efterfulgt af 5 mg x 2 dagligt til i alt 6 mdr. Det primære endepunkt var større blødning. Studiet fandt ingen blødning i apixaban-gruppen sammenlignet med 1,4 % i dalteparingruppen ($p=0,14$), mens forekomsten af VTE recidiv var signifikant lavere i apixabangruppen (0,7%) end i dalteparingruppen (6,3%) ($p=0,03$) (126).

En meta-analyse af HOKUSAI VTE Cancer og Select-D viste ikke overraskende, at NOAK har (mindst) samme behandlingseffekt på symptomgivende og incidentel VTE hos patienter med aktiv cancer sammenlignet med LMH (RR: 0,65 (95% CI: 0,42–1,01) men også signifikant flere alvorlige blødningskomplikationer (RR: 1,74 (95% CI: 1,05–2,88)). Der fandtes ingen forskel i mortalitet mellem NOAK og LMH (127).

En nylig publiceret meta-analyse af de tre studier (Hokusai, Select-d og Adam) der sammenligner NOAK med LMWH viste at NOAK havde en bedre behandlings effekt på VTE sammenlignet med LMWH OR, 0.48; 95% CI, 0.24-0.96 men det var på bekostning af en øget blødningstendens OR, 1.70; 95% CI, 1.04-2.78 (128).

Observationelle studier, med data indhentet fra klinisk praksis med anvendelse af NOAK til patienter med aktiv cancer, understøtter resultaterne fra de randomiserede studier.

En nyligt publiceret international guideline fra *Scientific and Standardization Committee (SCC) under International Society on Thrombosis and Haemostasis* anbefaler på baggrund af ovennævnte studier individualiseret VTE behandling med NOAK som førstevalg til behandling af symptomgivende VTE hos patienter med aktiv cancer og lav blødningsrisiko. Der bør tages hensyn til eventuel interaktion med samtidig anden behandling, herunder med onkologiske lægemidler (98). Derudover er der kendt interaktion med lægemidler, der påvirker CYP3A4 og p-glykoprotein, hvorfor flere kemoterapeutika (cyclosporin, tacrolimus, dexamthason, doxorubicin og vinblastine) og understøttende medicin (visse svampemidler) i udtalt grad kan påvirke effekten af NOAK (111) og dermed kan medføre en uforudsigelig grad af virkning og bivirkning. Man skal endvidere være opmærksom på øget risiko for klinisk betydende interaktion ved kombination af flere lægemidler, som hver især har svagere påvirkning af CYP3A4. På side 35 er angivet en oversigt over hyppigt anvendte lægemidler i hæmatologi og onkologi, der medfører betydelig interaktion med NOAK og enten øger eller nedsætter effekten af NOAK, og derfor bør kombinationen såvidt muligt bør undgås. Ved behov for at anvende kontraindicerede lægemidler bør man enten søge et andet lægemiddel eller at skifte fra NOAK til LMH i behandlingsperioden. Listen over interagerende lægemidler er langt fra komplet. En komplet og opdateret liste med yderligere information forefindes på: EHRA's Practical guidelines for NOAC: noacforaf.eu. (129).

6. Behandling af VTE

NOAK bør ikke være 1. valg til patienter med cancer i GI kanal, nyrer og urinveje samt patienter med forøget risiko for øvre gastrointestinal blødning (98).

NOAK frarådes endvidere hos patienter med generaliseret øget blødningstendens, nedsat nyrefunktion ($eGFR < 30$), nylig GI blødning og Kirurgi.

NOAK frarådes ligeledes hos patienter der skal modtage svær myelosuppressiv kemoterapi med risiko for svær trombopeni (< 50) eller behandling med svære emetogene bivirkninger.

På baggrund af de nye data fra tre randomiserede studier kan udvalgte NOAK ligestilles med LMH til behandling af symptomgivende og incidentel VTE hos patienter med aktiv cancer. Imidlertid er det afgørende, at behandlingsvalget foregår efter nøje afvejning af risiko for blødningskomplikationer og for samtidig interaktion med anden systemisk behandling. Valget skal foregå i tæt samarbejde med patienten. Grundet den observerede øgede blødningstendens fra gastrointestinkanalen, nyrer og urinveje bør behandlingen med NOAK ikke anvendes til patienter med aktiv cancer i gastrointestinkanalen eller i nyre/urinveje, NOAK frarådes endvidere hos patienter med generaliseret øget blødningstendens, nedsat nyrefunktion ($eGFR < 30$), nylig GI blødning og Kirurgi. Disse patienter behandles med LMH.

LMH OG NOAK

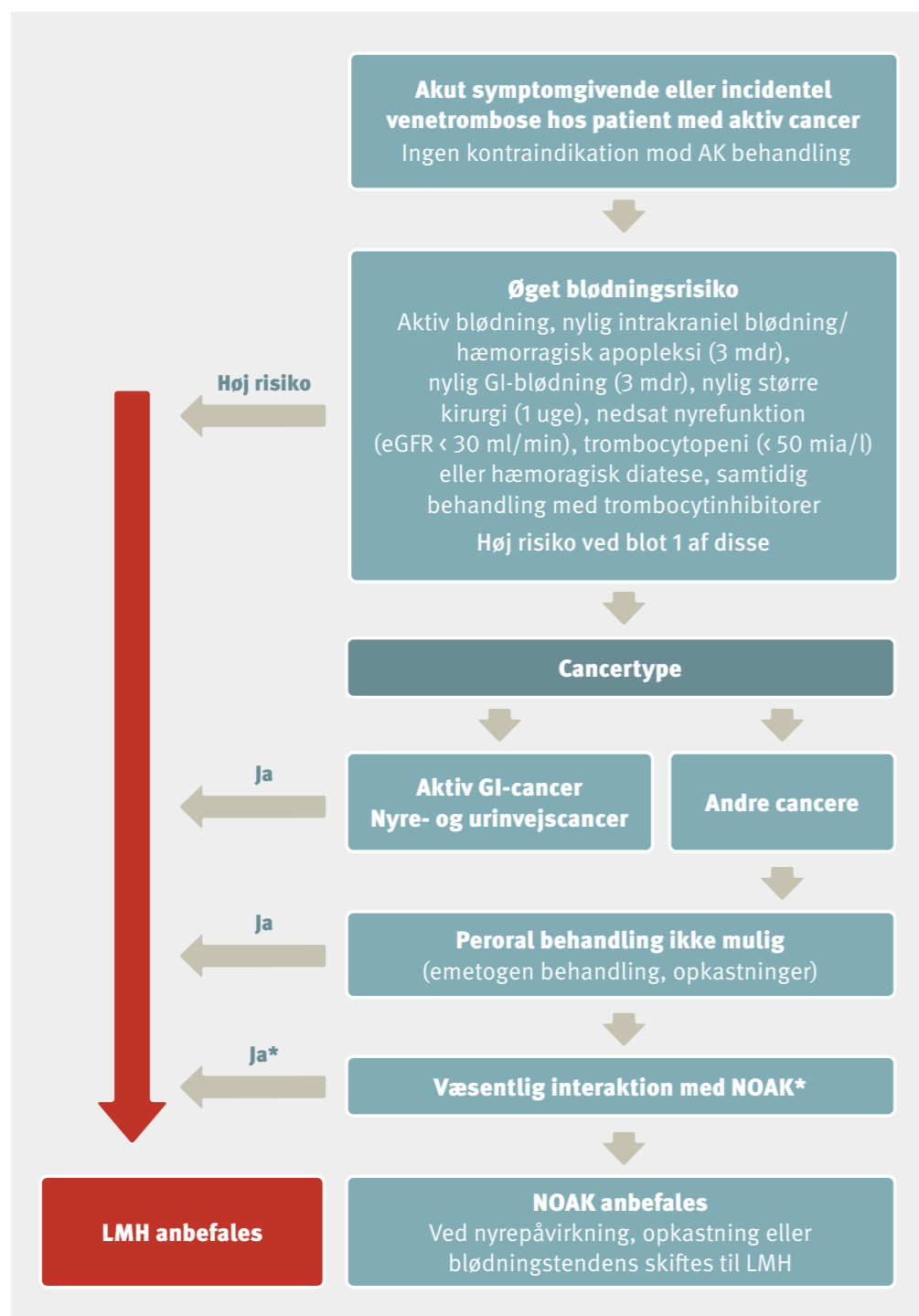
FAKTABOKS

- » LMH og NOAK ligestilles som behandlingsvalg ved cancer associeret venøs tromboemboli.
- » LMH anbefales dog til patienter med gastrointestinal cancer, cancer i nyre- og urinveje samt til patienter med øget blødningsrisiko, nedsat nyrefunktion ($eGFR < 30$), nylig GI blødning og nylig kirurgi.
- » Behandling med NOAK bør ledsages af opmærksomhed på samtidig interagerende medicin, der kan påvirke effekten af NOAK.



6. Behandling af VTE

FLOW CHART: CANCERASSOCIERET TROMBOSE



*Se tabel side 35.

6. Behandling af VTE

VIGTIGSTE NOAK INTERAKTIONER MED ANTINEOPLASTISK OG UNDERSTØTTENDE BEHANDLING

Lægemiddel	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antibiotika:			
Clarithromycin	Obs	Obs	Obs
Erytromycin	Obs	Obs	Obs
Azitromycin	Obs	Obs	Obs
Rifampicin	Kontra	Obs	Kontra
Svampemidler			
Fluconazol			Obs
Itraconazol	Kontra	Obs	Kontra
Ketoconazol	Kontra	Obs	Kontra
Voriconazol	Kontra	Obs	Kontra
Posaconazol	Kontra	Obs	Kontra
Kemoterapeutika			
Vinblastin	Kontra	Kontra	Kontra
Doxorubicin	Kontra	Kontra	Kontra
Cyclosporin	Obs	Kontra	Obs
Dexamethason	Kontra	Kontra	Kontra
Tacrolimus	Kontra	Kontra	Kontra
Hormonterapi			
Abirateron	Kontra	Kontra	Kontra
Enzalutamid	Kontra	Kontra	Kontra
Tamoxifen	Obs	Obs	Obs
Bicalutamid	Obs		Obs
Tyrosinkinase hæmmer			
Imatinib	Kontra	Kontra	Kontra
Lapatinib	Obs	Obs	Obs
Nilotinib	Obs	Obs	Obs
Sunitinib	Kontra	Kontra	Kontra
Vandetinib	Kontra	Kontra	Kontra
HIV proteaseinhibitorer			
	Kontra	Kontra	Kontra

Kontraindicerede (blå): Lægemidler med udtalt interaktion mellem det anførte lægemiddel og NOAK, hvor kombinationen bør undgås ved at skifte til LMH eller andet lægemiddel.

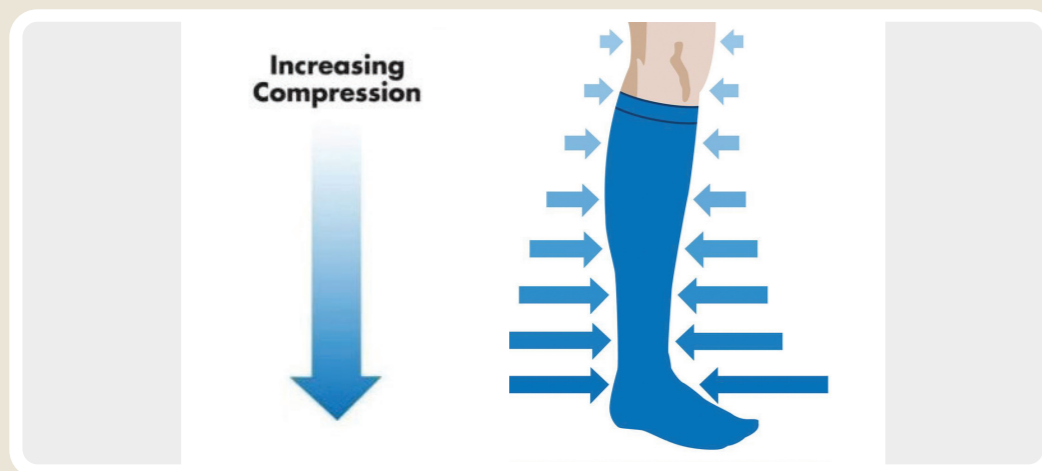
Observation (grå): Lægemidler med moderat interaktion mellem det anførte lægemiddel og NOAK, hvor kombinationen bør overvejes nøje, og dosismodifikation bør overvejes.

Forklaring: Ovenstående tabel er en oversigt over de mest potente eller hyppigste interaktioner mellem NOAK og hyppige lægemidler, anvendt på hæmatologiske og onkologiske afdelinger. Tabellen er ikke komplet og for en mere detaljere og nøjagtig beskrivelse henvises til: <http://noacforaf.eu/>. Endvidere bør man være forsigtig ved samtidig behandling med andre lægemidler, der øger blødningsrisikoen, såsom pladehæmmere (hjertermagnyl, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel etc), NSAID og anden medicin der virker blodfortyndende.

6. Behandling af VTE

6.3.2. Kompressionsstrømper

■ 23-(60)% af patienter med proksimal DVT udvikler i efterforløbet post-trombotisk syndrom (130), der er en tilstand præget af vedvarende ødemtendens, venedilatation og eventuel smerte, hudpigmentering og sår dannelse i det afficerede ben. Graderede elastiske kompressionsstrømper er en effektiv behandling af venøs insufficiens og yder formentlig beskyttelse mod udvikling af post-trombotisk syndrom. Anvendelse af knælange kompressionsstrømper har tidligere vist en halvering af risikoen for at udvikle post-trombotisk syndrom (131), men en randomiseret undersøgelse har dog sat spørgsmålstegn ved effekten af kompressionsstrømper (132, 133). Der er imidlertid fortsat betydelig usikkerhed herom (134, 135), og resultater af pågående studier afventes. Kompressionsstrømper anbefales mod hævelse og smerter hos patienter med betydeligt ødem, mens effekten som profylakse mod udvikling af posttrombotisk syndrom og fornyet venetrombose er sparsom (133). Hvis kompressionsstrømper vælges er 6-12 måneders anvendelse formentlig tilstrækkelig (136). Hos patienter med svær arteriel insufficiens er kompressionsstrømper kontraindicerede, da de kan medføre en forværring af den kompromitterede cirkulation.



FAKTABOKS

ANBEFALINGER FOR KOMPRESSIONSSTRØMPE

Behandling med kompressionsstrømper anbefales ved symptomer på post-trombotisk syndrom. Hvis kompressionsstrømper findes indiceret, er 1 års anvendelse formentlig tilstrækkeligt.



6. Behandling af VTE

6.3.3. Trombolyse

■ Trombolyse er en effektiv behandling af venøs trombose og er undersøgt i en lang række studier på patienter uden cancer (137). Stærkest evidens findes for behandling af høj-risiko patienter med kredsløbspåvirkning forårsaget af LE, hvor tidsrammen for valg af trombolysebehandling er op til 2 uger efter symptomdebut. Da trombolysebehandlingen indebærer en risiko for alvorlige komplikationer, herunder intrakraniell blødning, er det vigtigt, at behandlingen kun gives til patienter, som opfylder ovennævnte kriterier dvs. patienter som har LE med kredsløbspåvirkning vurderet ved shock, hypotension, forhøjet TnT, forhøjet pulmonaltryk ved ekkokardiografi med videre som beskrevet i den nationale kardiologiske behandlingsvejledning (138). Heri beskrives også praktiske forhold vedrørende dosering og kontraindikationer. Cancerpatienter har en højere blødningsrisiko end patienter uden cancer og bør vurderes i henhold hertil. Kredsløbspåvirkede høj-risiko patienter med LE, som har kontraindikation mod trombolysebehandling eller manglende effekt, bør konfereres med thoraxkirurger med henblik på muligheden for embolektomi (139). Dosering og praktisk håndtering af trombolysebehandling er beskrevet på www.nbv.cardio.dk/lungeemboli

Trombolyse kan også gives som lokal kateter-administreret behandling til udvalgte patienter med DVT f.eks. ved trombeudbredning til ilacavenerne (97, 140, 141).

Evidensen for anvendelse af trombolyse til cancerpatienter er beskeden, eftersom hovedparten af studierne, som undersøgte trombolyse, ekskluderede cancerpatienter primært på baggrund af formodet høj blødningsrisiko. Det mest omtalte studie af trombolyse til cancerpatienter er en retrospektiv analyse af patienter fra 5 randomiserede studier (142). I studiet indgik 57 cancerpatienter med LE behandlet med trombolyse (t-PA eller urokinase) efterfulgt af UFH. Recidivraten af VTE var 6% i løbet af 14 dage og 12% fik store blødninger indenfor 72 timer efter trombolyse. Til sammenligning ses hos patienter uden cancer en risiko for intrakraniell blødning på 2% (143, 144) med højere risiko for blødning hos patienter med høj alder og komorbiditet (145). Derudover ses store non-intrakranielle blødninger hos 6% (146). Nyere enkelt-center studier (147, 148) har sammenlignet graden af rekanalisering og kortids komplikationer efter kateter-baseret trombolyse af patienter med og uden cancer, som blev behandlet på baggrund af stor DVT eller LE. Disse studier fandt ingen forskel mellem patienter med og uden cancer, men den samlede evidens er beskeden blandt andet på grund af små studier og selektionsbias.

Samlet set er der beskeden evidens for anvendelse af trombolyse til cancerpatienter, men omvendt også beskeden evidens for at fravælge behandlingen alene på baggrund af cancer (111). Eftersom både sikkerhed, omkostningseffektivitet og langtidsgevinsten ved trombolyse er usikker hos patienter med cancer, er det vigtigt med grundig individuel vurdering af patienten og den samlede kliniske situation. Man må

6. Behandling af VTE

vægte forventet prognose ved valg af anden behandling f.eks. LMH overfor mulig behandlingsgevinst og blødningsrisiko ved trombolyse.

De fleste kontraindikationer må opfattes som relative hos patienter med akut, livstruende høj-risiko LE (139), men NCCN-guidelines inddeler fortsat kontraindikationerne på klassisk vis (92).

Absolutte kontraindikationer
Tidligere hæmoragisk apopleksi eller apopleksi med ukendt ætiologi
Intrakraniel tumor
Iskæmisk apopleksi (< 3 mdr.)
Nyligt (< 3 uger) stort traume, kirurgi eller hovedtraume
Trombocytal < 100 (x10 ⁹ /L)
Aktiv blødning
Hæmoragisk diatese
Relative kontraindikationer (udvalgte)
Alder > 75 år
Graviditet eller < 1 uge post partum
Svær hypertension med systolisk blodtryk > 180 eller diastolisk blodtryk > 100 mm Hg
Nylig (< 3 mdr.) gastrointestinal blødning
Infektøs endokarditis

Øvrige og præparatspecifikke: Se *pro.medicin.dk.* eller *Streiff MB et al (149)*.

Kateterbaseret trombolyse til behandling af symptomatisk kateterassocieret DVT kan overvejes ved ekstensive symptomer eller refraktære symptomer, hvor kateterfjernelse ikke giver symptomatisk bedring (150).

6.3.4. Vena cava filter

■ Vena cava filtre har til formål at "fange" og fragmentere embolier fra underekstremiternes store kar før de ender i lungekredsløbet som LE. Imidlertid foreligger der ingen større randomiserede studier, der dokumenterer sikker effekt på overlevelse eller forekomst af LE, og behandlingseffekten er fortsat omdiskuteret (111, 151, 152). Dokumentationen for anvendelse af vena cava filtre til cancerpatienter er sparsom. I en retrospektiv opgørelse af 14.000 californiske cancerpatienter med akut vena trombose og aktiv cancer, hvoraf 2.747 havde fået anlagt vena cava filter, kunne der

6. Behandling af VTE

ANBEFALINGER FOR TROMBOLYSE

FAKTABOKS

- » Der er beskedent evidens for trombolysebehandling af VTE hos cancerpatienter, men der er heller ikke evidens for rutinemæssigt fravalg af trombolysebehandling hos cancerpatienter.
- » Trombolysebehandling bør overvejes til patienter med hæmodynamisk betydende lungeemboli
- » Trombolyse kan anvendes til patienter med cancer efter individuel vurdering og afvejning af blødningsrisikoen og prognosen ved forskellige behandlingsvalg.

efter 180 dage ikke påvises reduktion i mortalitet eller forekomst af lungeemboli (153). Derimod fandtes der hos patienter med vena cava filter en 56% øget forekomst af DVT og 21% flere havde blødninger sammenlignet med de cancerpatienter, der ikke havde fået anlagt vena cava filter.

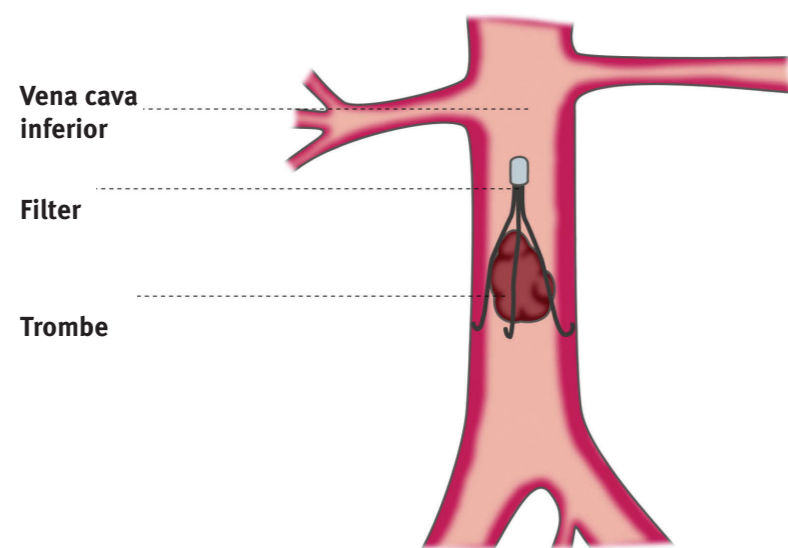
Hos ikke-cancer patienter har en nylig randomiseret undersøgelse vist, at vena cava filter som tillæg til antikoagulerende behandling ikke medfører reduktion i forekomst af LE eller mortalitet (154), endvidere er der, selv efter 8 års opfølgning ikke fundet mortalitetsreduktion (155). En nylig opgørelse af patienter uden cancer viste, at anlæggelse af vena cava filter hos patienter med kontraindikation mod AK-behandling gav omtrent 30% mortalitetsreduktion efter 30 og 90 dage, mens anlæggelse af vena cava filter hos patienter uden kontraindikation mod AK-behandling ikke bidrog med yderligere behandlingseffekt. Til gengæld var der en markant øget risiko for DVT på 135% (156).

Hos patienter med akut VTE og absolut kontraindikation mod AK-behandling, kan vena cava filter være eneste behandlingsmetode til at forebygge LE hos patienter med underekstremitets-DVT. Der er i internationale guidelines enighed om at anbefale vena cava filter under disse omstændigheder, særligt hvis der er høj risiko for LE (79, 80, 157, 158).

Hos patienter, der kan tolerere AK-behandling, bidrager vena cava filter ikke med yderligere behandlingseffekt. Det medfører ikke mortalitetsreduktion (155) men medfører øget risiko for DVT og flere procedure-relaterede komplikationer (153).

6. Behandling af VTE

FIGUR 4: VENA CAVA FILTER



© The Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE)

ANBEFALINGER FOR VENA CAVA FILTER

FAKTABOKS

- » Vena cava filter frarådes til patienter med cancerassocieret venetrombose, der tolererer AK-behandling.
- » Vena cava filter kan overvejes til udvalgte patienter med cancerassocieret, proksimal DVT med absolut kontraindikation mod AK-behandling.



7. Særlige kliniske problemstillinger

7.1. Cancerpatienter med øget blødningsrisiko

■ Cancerpatienter i AK-behandling har generelt højere risiko for blødning og re-trombose end patienter uden cancer (107). Blødning er den hyppigste og potentielt farligste bivirkning ved AK-behandling, hvorfor indikationen for behandlingen altid må vurderes individuelt og afvejes i forhold til den konkrete risiko for blødning. Flere faktorer bidrager til øget blødningsrisiko, herunder nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion, trombocytopeni samt intrakraniel- eller slimhindenær lokalisation af tumor.

7.1.1. Trombocytopeni

■ Hos cancerpatienter med svær trombocytopeni må man altid grundigt afveje risikoen for blødning mod risikoen for fornyet venetrombose. Hos cancerpatienter er trombocytopeni oftest udløst af canceren eller den antineoplastiske behandling, men kan have andre årsager. Derfor bør trombocytopeniens årsag, varighed (forbigående eller permanent) og sværhedsgrad vurderes, ligesom det bør udelukkes, at der er behandlingsmuligheder for at afhjælpe trombocytopenien.

Profylakse

■ Tromboseprofylakse-dosis afhænger af trombocytaltal::

Trombocytter $\geq 50 \times 10^9/l$:	LMH i sædvanlig profylaksedosering
Trombocytter $< 50 \times 10^9/l$:	LMH profylakse pauseres sædvanligvis ved trombocytaltal $< 50 \times 10^9/l$. Ved høj risiko for VTE (f.eks. alvorlig trombofili, tidligere uprovokeret VTE) og fravær af blødningstendens kan den profylaktisk behandling dog opretholdes ved trombocytaltal $> 30 \times 10^9/l$ (84, 128).

Behandling af venetrombose

■ Nyopstået cancerassocieret trombose hos patienter med trombocytopeni kan udgøre en vanskelig og risikabel balancegang mellem re-trombose og blødning, hvorfor behandlingen må være velovervejet og ledsages af løbende og tæt kontrol af trombocytaltallet, ofte flere gange ugentligt. Hos patienter med trombocytopeni anbefales derfor dosisreduktion af LMH reguleret efter det aktuelle trombocytaltal med fuld dosis af LMH ved trombocytaltal $> 50 \times 10^9/l$ og dosisreduktion af LMH til 50% dosering ved trombocytaltal $30-50 \times 10^9/l$. Ved trombocytaltal $< 30 \times 10^9/l$ anbefales enten pause af LMH og mekanisk profylakse, der foretrækkes ved cancerassocieret trombose > 1 måned gammel, eller substitution med trombocytter, tæt kontrol af trombocyt-

7. Særlige kliniske problemstillinger

tallet og 50% dosering af LMH, der foretrækkes ved relativ frisk cancerassocieret trombose (under 1 måned gammel) (80, 111).

Hos patienter med udbredt cancerassocieret trombose (LE med hypoxi, svært symptomatisk DVT), udtalt trombosetendens eller som er hospitaliserede, anbefales dog i de første 30 dage et skærpet behandlingsregime med fuld dosis LMH med samtidig trombocyttransfusion med henblik på vedvarende trombocyt $> 50 \times 10^9/l$. Risikoen for re-trombose er dokumenteret højest i de første 30 dage efter cancerassocieret trombose er påvist (4). Indsættelse af temporært vena cava filter kan i visse situationer overvejes, især ved permanent svær trombocytopeni (157).

Anbefalingerne er empiriske men i overensstemmelse med internationale guidelines (111, 150, 159).

TABEL 6: OVERSIGT OVER LMH-DOSERINGSFORSLAG AFHÆNGIGT AF TROMBOCYTTAL OG TROMBOSERISIKO

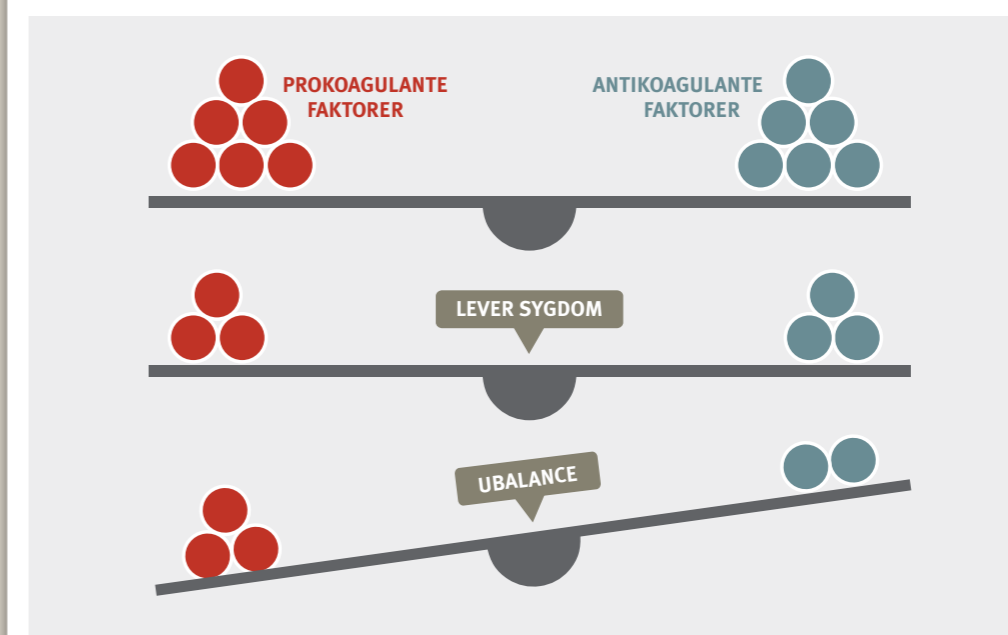
PROFYLAKSE	
Trombocytal	Forslag til håndtering
$\geq 50 \times 10^9/l$	Profylaksedosis
$< 50 \times 10^9/l$	Pausér profylaktisk LMH indtil trombocytal $> 50 \text{ mia/l}$. Ved høj VTE-risiko kan vælges at fortsætte LMH i profylaksedosis så længe trombocytal $> 30 \text{ mia/l}$.
CANCERASSOCIERET VENETROMBOSE	
Trombocytal	Forslag til behandling
$\geq 50 \times 10^9/l$	Fuld terapeutisk dosering med LMH
$30-50 \times 10^9/l$	Dosisreduktion af LMH til 50% samt løbende kontrol af trombocytal. Ved livstruende nyopståede venetromboser (se tekst) anbefales i de første 30 dage 100% LMH-dosering og trombocyttransfusion ved trombocytal $< 50 \text{ mia/l}$.
$< 30 \text{ mia/l}$	LMH pauseres. Ved nyopstået cancerassocieret trombose < 1 måned anbefales dog 50% dosering af LMH og trombocyttransfusion mhp. vedvarende trombocytal $> 30 \times 10^9/l$ (se tekst)

7. Særlige kliniske problemstillinger

7.1.2. Nedsat leverfunktion

■ Tidligere tiders opfattelse af at patienter med nedsat leverfunktion var "auto-antikoagulerede" har vist sig ikke at være korrekt (160). Hos patienter med kronisk nedsat leverfunktion opstår et parallelt fald i de prokoagulante, antikoagulante og fibrinolytiske systemer, der medfører relativ mangel af både prokoagulante- og antikoagulante faktorer, en såkaldt "re-balanceret hæmostase". Denne tilstand er karakteriseret ved en balanceret nedsættelse, der dog er skrøbelig og nemt forskybtes mod blødning eller trombose (161).

FIGUR 5: REBALANCERET HÆMOSTASE



Den normale balance i hæmostasen og den balancerede hæmostase ved leversygdom, der på grund af samtidig mangel på både prokoagulante og antikoagulante faktorer er mere skrøbelig og større risiko for ubalance. Gengivet efter "Coagulopathy in liver disease: a balancing act", Hematology Am Soc Hematol Educ Program; 2015; 243-9.

Nedsat leverfunktion er ofte relateret til strukturelle leversygdomme (cirrhose, kronisk hepatitis) og kan derfor være forbundet med portal hypertension, trombocytopeni og øsofagusvaricer, der giver øget risiko for blødning. Samtidig har cirrhosepatienter en øget risiko for venetrombose (162), og risikoen forsvinder ikke med stigende INR eller tiltagende dekomenseret leversygdom (163). Monitoreringen af den antitrombotiske behandling hos leversvigtspatienter er vanskeliggjort af, at niveauerne af APTT og INR oftest er forhøjede, mens niveauerne af anti-Xa er nedsatte (164), og afspejler dermed ikke nødvendigvis effekten af den antitrombotiske behandling.

7. Særlige kliniske problemstillinger

Der foreligger ingen dokumentation for behandling af VTE hos cancerpatienter med nedsat leverfunktion og begrænset litteratur om behandling af VTE ved leverinsufficiens i det hele taget, der oftest er baseret på behandling af vena porta tromboser.

Hos patienter med cancerassocieret trombose, der har leverinsufficiens, bør udrednings- og behandlingsplan foretages i samarbejde med en gastroenterolog. Aktiv gas-trointestinal blødning er kontraindikation mod AK-behandling, hvilket ikke gør sig gældende for tidligere gastrointestianal blødning (165). Patientens blødningsrisiko bør altid nøje overvejes, ligesom det bør undersøges, om det er muligheder for at reducere denne før behandlingsstart, f.eks. ved banding af øsofagusvaricer, opstart af protonpumpe-hæmmer og medicinoplægning. Flere mindre opgørelser har demonstreret, at behandling med LMH kan gennemføres relativt sikkert uden væsentligt øget blødningstendens (166-168). LMH anbefales, og VKA fravælges grundet manglende mulighed for at vurdere behandlingseffekt. Ved svær trombocytopeni anbefales LMH i reduceret dosering, hvor dosis afhænger af tilstedeværelse af andre riskofaktorer for blødning (165).

7.1.3. Nedsat nyrefunktion

■ Cancerpatienter har eller udvikler ofte nedsat nyrefunktion. Nyrefunktionen aftager med alder, og med stigende alder udvikler flere cancer. Derudover påvirker flere kemoterapeutika nyrefunktionen og reducerer den yderligere (169). Behandling af VTE hos cancerpatienter med nyresvigt er en udfordring, da nyresvigtspatienter både har øget risiko for blødning og VTE (170) og mere udtalt for cancerpatienter med nyresvigt (171). I RIETE studiet fulgtes over 10.000 patienter med venetrombose prospektivt, heraf ca 12% med nedsat nyrefunktion (171). Patienter med svært nyresvigt (estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min) havde en risiko for fatal blødning der var 6 gange højere (0,2 versus 1,2%) og en risiko for fatal LE, der var 6 gange højere (1 versus 6,6%) end patienter med normal nyrefunktion.

Da LMH udskilles renalt, kan der ved svært nedsat nyrefunktion opstå bioakkumulation, hvilket kan medføre øget blødningstendens ved standarddosering af LMH (170-172). Graden af akkumulation afhænger af hvilket LMH der anvendes, hvor enoxaparin har større tendens til akkumulation end dalteparin og tinzaparin (173). Erfaringsmæssigt giver bioakkumulationen sædvanligvis ikke kliniske problemer ved kort tids behandling (5-7 dage) og kan derfor sædvanligvis anvendes ved opstart af AK-behandling med overlap med VKA behandling (150). Ved længerevarende behandling kan bioakkumulation medføre blødning. En analyse af patienter fra RIETE studiet vis-te, at 5% af patienter med svær nyrepåvirkning (eGFR < 30 ml/min) i LMH oplever alvorlig blødning (174).

7. Særlige kliniske problemstillinger

Ved eGFR 30-59 ml/min anbefales dalteparin eller tinzaparin i terapeutisk dosering. LMH er dokumenteret mere effektiv end VKA i behandling af cancerassocieret trombose og akkumuleres yderst sjældent ved let nedsat nyrefunktion (175). Behandlingen bør dog ledsages af tæt kontrol af nyretallene og måling af plasma-anti-Xa ved blødningskomplikationer.

Ved eGFR < 30 ml/min anbefales VKA fremfor LMH på baggrund af risikoen for bioakkumulation. Initielt anbefales opstart af dalteparin eller tinzaparin med ledsagende VKA behandling. VKA behandling hos patienter med nyresvigt er associeret med lavere dosis, ringere stabilitet af behandlingen og kortere tid i terapeutisk interval (176, 177). LMH behandling er dokumenteret mere effektiv ved behandlingen af cancerassocieret trombose, men er samtidig forbundet med øget risiko for blødning hos patienter med nyresvigt. I en opgørelse af patienter med nyresvigt og cancerassocieret trombose fandtes risikoen for alvorlig og fatal blødning mest udtalt hos patienter i LMH med svær nyresvigt (eGFR < 30 ml/min) og væsentligt større end VKA (178). Ved længerevarende anvendelse af LMH til patienter med eGFR < 30 ml/min anbefales anti-Xa monitorering eller dosisreduktion, og da bioakkumulationen synes mest udtalt for enoxaparin, anbefales behandling med dalteparin eller tinzaparin (175). Ufraktioneret heparin kan anvendes ved nyresvigt men fravælges ofte på grund af behovet for tæt monitorering. I profylaksedosering giver LMH ikke øget blødnings-tendens og kan derfor anvendes uanset graden af nyrepåvirkning (175).

TABEL 7: FORSLAG TIL VALG AF ANTIKOAGULERENDE BEHANDLING VED CANCER-ASSOCIERET TROMBOSE OG NEDSAT NYREFUNKTION

NYREFUNKTION	FORSLAG TIL HÅNTERING
eGFR > 60 ml/min	Fuld terapeutisk dosering LMH ¹ . Ingen risiko for akkumulation.
eGFR 30-59 ml/min	Fuld terapeutisk dosering af LMH. Anti-Xa kontrolleres ved mistanke om bioakkumulation/blødningstendens.
eGFR < 30 ml/min	VKA med hyppige kontroller af INR. LMH kan anvendes med dosisreduktion og/eller løbende kontrol af anti-Xa. Tertiært UFH.

¹Anbefales dalteparin eller tinzaparin grundet mindre risiko for bioakkumulation.

7. Særlige kliniske problemstillinger

7.2. Incidentel venøs tromboemboli

Incidens og mortalitet

■ Incidentel VTE defineres i litteraturen som tilfældigt fund af LE, DVT eller anden trombose. Det drejer sig således om VTE diagnosticeret ved CT-scanning, der ikke er udført på klinisk mistanke om VTE. I takt med at teknikken ved CT-scanningerne forbedres, vil der formodentligt ses en stigning i incidentel VTE (179). Hyppigheden af incidentel LE fandtes i en meta-analyse af 12 studier med over 10.000 patienter at variere fra 1,2% hos ambulante patienter til 4,0% hos indlagte patienter (180).

Selvom incidentel VTE ofte beskrives som asymptomatisk, har 2/3 af patienterne ofte symptomer på LE, hvis de udspørges specifikt om dette (181). Der er sparsom litteratur om venøse splanchnicustromboser, men i et dansk kohortestudie fandtes venøse splanchnicustromboser behæftet med en betydelig mortalitet sammenlignet med en matchet (alders, køns, cancer, alkoholrelaterede sygdomme, pankreatitis, VTE og hjertesygdomme) kohorte: I løbet af de første 5 års follow-up fandtes en 30-dages mortalitet på 20,6% hos patienter med venøse splanchnicustromboser vs. 0,7% hos kontrol kohorten (182).

Diagnostik

■ Ved fund af incidentel VTE hos patienter med aktiv cancer anbefaler internationale guidelines, at man nøje udspørger og undersøger patienten klinisk for at vurdere, om det er en symptomatisk VTE. Hvis CT-skanning viser emboli i større, lobære, segmentale eller multiple subsegmentale lungearterier, anbefales ingen yderligere diagnostik (179). Hos patienter med isoleret subsegmentale LE'er anbefales ny gennemgang af CT-skanningsbillederne med henblik på at sikre diagnosen og supplerende ultralyd af underekstremiteterne for at diagnosticere eventuel samtidig, incidentel DVT, da påvisning af samtidig proximal DVT vil medføre behandlingsindikation.

Behandling

■ Den videnskabelige evidens for behandling af incidentel VTE baseres på observationelle og retrospektive studier (183). Incidentel VTE er tilsyneladende behæftet med samme recidivfrekvens, risiko for blødningskomplikationer og mortalitet som symptomatiske VTE (184), hvilket understøtter, at der er indikation for at behandle disse.

Trods manglende klinisk evidens anbefales samme behandling for incidentel LE og proximal incidentel DVT som ved symptomatiske VTE, hvilket vil sige behandling med vægtjusteret LMH. Det anbefales at give behandlingen i 6 måneder under hensyntagen til patientens samlede tilstand. Herunder vurderes patientens blødningsrisiko, cancerstatus, behandling, prognose samt livskvalitet. Hvis distal DVT påvises, anbe-

7. Særlige kliniske problemstillinger

fales ny evaluering ugentligt med henblik på at udelukke progression af DVT (150). I en guideline fra International Society of Thrombosis and Hemostasis anbefales, at venøse splanchnicus tromboser behandles med LMH, hvis trombosen anses for akut opstået eller viser progression, og patienten ikke har betydelige blødningsrisiko (179).

FAKTABOKS

ANBEFALING FOR BEHANDLING AF INCIDENTIEL VTE HOS PATIENTER MED AKTIV CANCER

- » Incidentel VTE behandles som symptomatisk VTE med vægtjusteret LMH i 6 måneder.
- » Ved isoleret subsegmental LE bør der foretages ultralyd af underekstremiteterne, og ved fund af proximal DVT anbefales behandling.
- » Ved isoleret distal DVT, bør ultralyd gentages efter 1 uge, og behandling initieres ved progression.



7.3. Recidiv af venøs tromboemboli under antitrombotisk behandling

Risiko for VTE recidiv eller blødning under AK-behandling

■ Forekomsten af VTE-recidiv under AK-behandling er i et prospektivt kohortestudie vist at være langt større hos cancerpatienter end hos patienter uden cancer med en 12-måneders kumulativ incidens på 20,7% vs. 6,8% hos patienter, der ikke har cancer (96). I nyere studier, hvor behandling med VKA blev sammenlignet med LMH (4, 5), fandtes en højere recidivhyppighed under VKA-behandling sammenlignet med LMH. I en analyse af data fra CATCH studiet fandt man, at lokal kompression fra tumormasser og samtidig hepatobiliær cancer var uafhængige risikofaktorer for recidiv VTE (Mundtlig overlevering ved International Conference on Thrombosis and Hemostasis, Bergamo 2016). Mange VTE recidiver under AK-behandling kan dog ikke umiddelbart forklares og må tilskrives den hyperkoagulable tilstand, som cancersygdommen inducerer.

7. Særlige kliniske problemstillinger

Blødningsrisikoen under AK-behandling var i studiet af Prandoni ligeledes forøget med hhv. 12,4% hos cancerpatienter vs. 4,9% hos patienter uden cancer under 12 måneders follow-up (96). En medvirkende faktor til dette kan være, at signifikant flere af cancerpatienterne fik mere end 6 måneders AK-behandling. Ved follow-up efter 12 måneder var halvdelen af patienterne døde, og medianoverlevelsen fra det primære VTE recidiv var på 11,4 måneder. I gruppen, som fik sekundært VTE recidiv, var den mediane overlevelse kun 4,3 måneder, hvilket også afspejler, at VTE recidiv primært forekommer hos kræftpatienter med fremskreden sygdom. Der fandtes særligt øget blødningsrisiko hos patienter med udbredt cancer. Studiet blev dog udført i en tid, hvor langtidsbehandlingen var VKA (96).

Diagnostiske overvejelser

■ Cancerpatienter er en meget heterogen patientgruppe med et bredt spektrum af årsager til recidiv af VTE. Ved recidiv bør det indledningsvist afklares, om der er andre årsager end behandlingssvigt. Ved påvisning af LE bør det afklares, om der er tale om et tilfældigt fund, som også var til stede ved den initiale tromboemboliske begivenhed. Ved mistanke om ipsilateralt DVT recidiv bør den høje inter-observatør-variation ved ultralyd tages i betragtning. Endelig bør det overvejes, om isoleret subsegmentær LE er udtryk for reelt behandlingssvigt, se afsnit 7.2.

Det er ligeledes vigtigt at overveje, om der været nylige ændringer i behandlingen (f.eks. pauser på grund af invasive procedurer eller ændringer i den onkologiske behandling), og om patienten er adhærent i forhold til behandlingen (kontrollér INR, hvis patienten er i VKA behandling, udeluk HIT ved tidligt recidiv efter opstart af LMH). Overvej derudover om recidivet skyldes utilstrækkelig dosis hos bariatriske patienter eller ved større vægtændringer. Endelig kan lokal tumorkompression være årsag til ændret flow i det pågældende område, hvor VTE recidivet er konstateret.

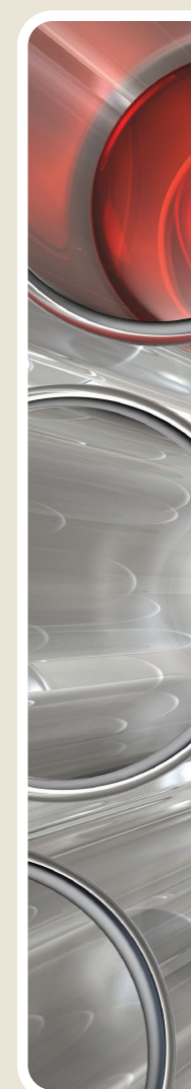
Håndtering af VTE-recidiv eller blødning under AK-behandling

■ Der er kun få studier, der kan vejlede i den kliniske håndtering af VTE recidiv under AK-behandling hos cancerpatienter. I et mindre retrospektivt kohortestudie undersøgte Carrier et al. hos 70 konsekutive cancerpatienter effekt og sikkerhed ved enten skift fra VKA til fuld dosis LMH eller LMH-dosisøgning med 20-25% i minimum 4 uger (185). Kun 6 patienter fik fornyet VTE-recidiv, og 3 patienter havde blødningskomplikationer i den efterfølgende follow-up periode på 3 måneder. I en prospektiv registerundersøgelse blev 212 cancerpatienter med VTE-recidiv fulgt i 3 måneder med hensyn til valg af behandlingsstrategi, fornyet VTE-recidiv, større blødning, resttrombose og overlevelse (186). 70% af patienterne var i behandling med LMH på tidspunktet for VTE-recidiv, og de øvrige 30% var i VKA-behandling. En tredjedel af populationen fortsatte behandlingen i uændret dosis og intensitet.

7. Særlige kliniske problemstillinger

Hos en tredjedel af populationen blev dosis øget til enten terapeutisk eller supra-terapeutisk niveau, og knap en tredjedel skiftede til andet præparat. Der fandtes færre VTE-recidiver i gruppen behandlet med LMH versus VKA. Antallet af blødningskomplikationer var uændret ved dosisøgning (186).

Studier viser manglende korrelation mellem anti-Xa-niveau og behandlingseffekt på VTE og blødningsrisiko (102). Måling af plasma-Anti-Xa kan således ikke anbefales til behandlingskontrol ved behandlingssvigt hos cancerpatienter. Derfor anbefales det også til cancerpatienter at anvende en vægtbaseret LMH-dosis.



ANBEFALINGER FOR RECIDIV AF VENØS TROMBOEMBOLI UNDER ANTITROMBOTISK BEHANDLING

- » Ved VTE-recidiv under velreguleret VKA-behandling bør behandlingen skiftes til LMH i terapeutisk dosis. Mere intensiv VKA-behandling med højere INR end 3 som behandlingsmål anbefales ikke.
- » Ved VTE-recidiv under LMH-behandling, kan LMH-dosisøgning overvejes i en kortere periode – enten ved øgning til 100% dosis, hvis patienten var i behandling med reduceret dosis, eller øgning med yderligere 20-25%. Der anbefales re-evaluering efter 1 uge.
- » Der er ikke evidens for, at 2 daglige LMH-doser er mere effektive eller sikrere end at give én daglig dosis.
- » Plasma-anti-Xa anbefales ikke til behandlingskontrol hos patienter i LMH-behandling.
- » NOAK har ingen plads i behandlingen af VTE-recidiv på grund af manglende evidens.

FAKTABOKS

7. Særlige kliniske problemstillinger

7.4. Kateterrelateret trombose

■ Centralt venekateter (CVK) anvendes hyppigt ved cancerpatienter. Det er kendt, at brug af disse katetre øger risikoen for trombose, og incidensen af diagnosticeret kateterassocieret trombose i overekstremitetsvenerne er 6-15% hos cancerpatienter med CVK (187, 188).

Hovedparten af kateterrelateret VTE opstår indenfor 3 måneder efter CVK-anlæggelsen (189, 190). Med hensyn til risikofaktorer for at udvikle tromboemboliske komplikationer anses der generelt at være mindst risiko ved lavt antal luminae, mindst mulige diameter af kateteret og kortest muligt kateter (191). Placering af katetret har ligeledes betydning, da der er højere risiko for trombotiske og infektiøse komplikationer, hvis CVK indsættes i femorale vener, hvorfor dette frarådes (192, 193). Endelig medfører tidligere VTE dobbelt så høj risiko for CVK-relateret trombose (189).

Ved klinisk mistanke anbefales ultralydsundersøgelse med henblik på at bekræfte mistanken. Kontrastvenografi eller CT-venografi kan overvejes ved normal ultralyd men stor klinisk mistanke.

Ved hel eller delvis kateterokklusion anbefales lokal heparin-instillation eller lokal intraluminal trombolyse for at genetablere fuldt gennemløb i kateteret (194, 195). Opfølgninger har vist, at katerets funktion kan genetableres i de fleste tilfælde (194, 196).

Ved trombosering af dybe vener anbefales LMH i terapeutisk dosering (197). Der er foreløbigt ikke data, der støtter anvendelsen af fondaparinux på denne indikation, og LMH er i forhold til recidivrisiko i løbet af de første 6 måneder vist at være overlegen sammenlignet med VKA, jvf kapitel 6 om behandling af VTE.

Det debatteres fortsat, hvornår det er mest hensigtsmæssigt at fjerne CVK'et efter, at der er opstået CVK-relateret trombose (197, 198). Det anbefales, at lade CVK'et sidde, hvis der fortsat er brug for det, hvis det fungerer, er korrekt placeret og ikke er inficeret (197, 198). Det er vist, at være sikkert at fjerne kateteret inden de første 2 døgn efter debut af VTE og start af AK-behandling med LMH (199). Hvis der vurderes at være høj risiko for LE, anbefales det dog at vente med at fjerne kateteret, indtil der er givet flere dages behandling (191).

Hvis CVK'et er blevet fjernet, vurderes 3 måneders LMH-behandling at være tilstrækkeligt (191). Der er ikke god evidens for, hvor lang tids behandling, der er nødvendig, hvis kateteret ikke er blevet fjernet, men den amerikanske guideline anbefaler, at behandlingen fortsættes så længe CVK'et er in situ (198) dog mindst 3 måneder.

7. Særlige kliniske problemstillinger

I et Cochrane review af Akl et al blev evidensen for effekt og sikkerhed ved antikoagulerende profylakse til cancerpatienter med CVK evalueret (200). 12 randomiserede studier med i alt 2.823 deltagere blev inkluderet i dette review. Studierne var forskellige med hensyn til patientalder (både børn og voksne), type, stadie og behandling af canceren, og både LMH, VKA og UFH var blevet evalueret med forskellige kontrolarme. Konklusivt fandtes lav til moderat evidens for at anvende profylaktisk LMH til cancerpatienter med CVK for at forebygge trombose.

ANBEFALINGER FOR TROMBOSE RELATERET TIL CENTRALT VENEKATETER

- » Ved hel eller delvis intraluminal kateterokklusion anbefales heparin-instillation eller lokal trombolyse.
- » Ved CVK-relateret trombose af dybe vener anbefales generelt, at CVK'et forbliver in-situ og ikke seponeres, så længe der er behov for CVK'et og så længe det fungerer, der ikke er infektionsmistanke, og symptomerne bedres på LMH-behandling.
- » Ved CVK-relateret trombose anbefales LMH-behandling, så længe CVK'et er in situ, dog mindst 3 måneder.
- » Hvis kateteret er fjernet efter CVK-relateret trombose anbefales 3 måneders LMH-behandling i terapeutisk dosis.
- » Der er ikke evidens for at tilbyde cancerpatienter med CVK profylaktisk antikoagulerende behandling på denne indikation.

FAKTABOKS

8. Atrieflimren

■ Atrieflimren, der ses hos ca. 2% af befolkningen og hos 18% af de 85-årige, er den hyppigste indikation for AK-behandling. Sygdommen er associeret med øget mortalitet, ca. 3 gange øget risiko for udvikling af hjertesvigt og ca. 5 gange øget risiko for iskæmisk apopleksi (201). Cancer er associeret med øget forekomst af atrieflimren (202) og forekommer især blandt ældre patienter, da risikoen for udvikling af både cancer og atrieflimren stiger med alderen. Foruden høj alder omfatter velkendte risikofaktorer for udvikling af atrieflimren blandt andet hypertension, klapsygdom og hjertesvigt samt non-kardielle risikofaktorer som f.eks. diabetes mellitus og hyperthyreose. Derudover ses specifikt blandt cancerpatienter en række andre forhold relateret til kemoterapi, inflammation, direkte effekt ved hjertenære tumorer og paraneoplastiske mekanismer (202), som bidrager til øget risiko for udvikling af atrieflimren. Den hyppigste form for atrieflimren hos cancerpatienter er postoperativ atrieflimren, som især ses efter lungeresektion, hvor atrieflimren ses hos 10-30% af patienterne (202) og er associeret med længerevarende indlæggelse og øget mortalitet (203).

CHA₂DS₂-VASc SCOREN

RISIKOFAKTORER VED ATRIEFLIMREN	SCORE	TOTAL-SCORE	APOPLEKSI-RISIKO (%/ÅR)**
– Ingen	0	0	0
C Hjertesvigt	1	1	1,3%
H Hypertension	1	2	2,2%
A ₂ Alder > 75 år	2	3	3,2%
D Diabetes mellitus	1	4	4,0%
S ₂ Stroke/TIA/perifer emboli	2	5	6,7%
V Vaskulær sygdom (AMI eller perifer arteriel sygdom)	1	6	9,8%
A Alder 65-74 år	1	7	9,6%
Sc Sex kategori, kvindeligt køn*	1	8	6,7%
Totalscore		9	15,2%

*Kvindeligt køn medfører kun point hvis andre risikofaktorer er tilstede

**Reference: Lip, Stroke. 2010;41:2731-2738

8. Atrieflimren

Behandling af atrieflimren hos cancerpatienter er udfordrende, særligt med hensyn til den antitrombotiske behandling, hvor indikationen vanligvis vurderes på baggrund af CHA₂DS₂-VASc scoren (138, 204). CHA₂DS₂-VASc scoren omfatter hjertesvigt, hypertension, alder, diabetes mellitus, tidligere apopleksi/transitorisk cerebralt infarkt/perifer emboli, vaskulær sygdom (perifer arteriel insufficiens, tidligere myokardieinfarkt) samt kvindeligt køn. CHA₂DS₂-VASc scoren inkluderer imidlertid ikke cancer, selvom det er velkendt, at cancer og flere kemoterapeutika øger risikoen for tromboemboli (202, 205). Dertil kommer, at flere cancersygdomme, som f.eks. intrakranielle tumorer, øger risikoen for blødning, og håndtering af den antitrombotiske behandling udfordres yderligere af, at den traditionelle AK-behandling ved atrieflimren i form af VKA er svær at styre hos cancerpatienter og resulterer i flere blødningskomplikationer (107). Udfordringerne ved VKA-behandling er veldokumenterede hos cancerpatienter med VTE og er formodentlig også tilstede ved behandling af atrieflimren. Hjertemagnyl har ingen plads i behandling af atrieflimren, og da VKA-behandling er udfordrende ved aktiv cancer, må behandling med NOAK eller i udvalgte tilfælde LMH overvejes.

Blandt ikke-cancer patienter med atrieflimren er fordelene ved NOAK veldokumenterede, herunder lavere risiko for intrakranielle blødninger sammenlignet med VKA (121), hvilket er medvirkende til, at NOAK anbefales til hovedparten af ikke-cancer patienter med atrieflimren (206). Cancerpatienter blev desværre ikke inkluderet i de store fase III studier på NOAK ved atrieflimren, men en metaanalyse af de 759 cancerpatienter, som var med i fase III studierne på VTE (svarende til ca. 4% af patienterne) viste, at NOAK var mindst lige så effektive og sikre som VKA (105). Dette var også konklusionen på et nyligt systematisk review (207). Når NOAK behandling vælges til cancerpatienter, skal man være særlig opmærksom på forhold, som kan kontraindicere behandlingen. Dette er beskrevet i detaljer i **kapitel 6.3.1**, hvortil der venligst henvises. Særligt er det vigtigt at være opmærksom på patienternes nyrefunktion og samtidig medicinering, da flere cancerrelaterede farmaka har potente interaktioner med NOAK, der således kan være kontraindicerede. Det er også vigtigt at være opmærksom på, at NOAK som udgangspunkt ikke bør anvendes ved cancer i gastrointestinkanalen eller nyre/urinveje eller ved øget risiko for gastrointestinal blødning. Hos disse patienter overvejes LMH eller aurikellukning (se nedenfor).

Der er ingen internationale anbefalinger vedrørende AK-behandling af cancerpatienter med atrieflimren, og litteraturen på området er begrænset. En canadisk rapport nævner kort, at alle antikoagulantia (LMH, NOAK, VKA) kan anvendes (150). Baseret på evidensen fra VTE-studierne, kan som alternativ til NOAK evt. anvendes LMH i terapeutisk dosering til patienter med atrieflimren og aktiv cancer, om end erfaringsgrundlaget er beskedent. LMH er aldrig undersøgt ved atrieflimren som forebyggende behandling af apopleksi – hverken hos patienter med eller uden cancer – og LMH bør derfor kun anvendes, når behandling med andre antikoagulantia ikke er mulig.

8. Atrieflimren

Ved ny-diagnosticeret atrieflimren hos en cancerpatient uden andre indikationer for AK-behandling kan risikoen for tromboemboli og blødning vurderes ved CHA₂DS₂-VASc og HAS-BLED score (138) ligesom ved ikke-cancer patienter. Det er dog vigtigt at erkende, at disse pointsystemer forventeligt underestimerer risikoen for både tromboemboli og blødning ved cancerpatienter. Det er i den forbindelse særligt vigtigt at være opmærksom på, at der hos cancerpatienter kan være specifikke forhold (udover HAS-BLED score), som taler imod opstart af antikoagulationsbehandling f.eks. intrakraniell tumor, svær trombocytopeni, blødningstendens/risiko f.eks. relateret til hæmatologisk sygdom eller specifikke metastaser.

Udvalgte patienter med høj risiko for tromboemboli og kontraindikationer mod AK-behandling kan drøftes med kardiologisk afdeling med henblik på mulighed for indsættelse af okkluder i venstre aurikel, der er det hyppigste sæde for tromboemboli ved atrieflimren (208, 209).

ANBEFALINGER FOR ATRIEFLIMREN

» Ved atrieflimren vurderes risikoen for henholdsvis tromboemboli og blødning med scoringssystemerne CHA₂DS₂-VASc og HAS-BLED, men disse må ikke stå alene hos cancerpatienter, som hyppigt vil have højere risiko for både blødning og tromboemboli end patienter uden cancer.

» Alle antikoagulantia er forbundet med mulige udfordringer hos patienter med atrieflimren og aktiv cancer. Som ved patienter uden cancer vil NOAK ofte være det bedste valg, men det er vigtigt at være opmærksom på nyrefunktion, potentielle lægemiddelinteraktioner og øget blødningsrisiko ved NOAK fremfor VKA ved gastrointestinal og urogenital cancer.

» Cancerpatienter, som behandles med antikoagulantia, bør følges tæt, hvor der afhængigt af cancertype og behandlingsvalg, bør være fokus på bl.a. komplikationer, lever-, nyre- og trombocytal samt risiko for interaktioner med bl.a. svampemidler.

» Hos udvalgte patienter med høj risiko for tromboemboli og kontraindikationer mod AK-behandling er indsættelse af okkluder i venstre aurikel en mulighed.

9. Referencer

1. Trousseau A. Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu Paris. London: The New Sydenham Society. Phlegmaisa alba dolens. 1865;654-712.
2. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. Am J Med. 2006 Jan;119(1):60-8.
3. Sorensen HT, Svaerke C, Farkas DK, Christiansen CF, Pedersen L, Lash TL, et al. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. Eur J Cancer. 2012 Mar;48(4):586-93.
4. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, 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 Jul 10;349(2):146-53.
5. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 Aug 18;314(7):677-86.
6. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med. 2000 Dec 21;343(25):1846-50.
7. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost. 2007 Mar;5(3):632-4.
8. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. N Engl J Med. 1998 Apr 23;338(17):1169-73.
9. Stender MT, Nielsen TS, Frokjaer JB, Larsen TB, Lundbye-Christensen S, Thorlacius-Ussing O. High preoperative prevalence of deep venous thrombosis in patients with colorectal cancer. Br J Surg. 2007 Sep;94(9):1100-3.
10. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S.
11. Levine MN. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. Thromb Haemost. 1997 Jul;78(1):133-6.
12. Goodnough LT, Saito H, Manni A, Jones PK, Pearson OH. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five-drug chemotherapy regimen. A study of 159 patients. Cancer. 1984 Oct 1;54(7):1264-8.
13. Ruf W, Rothmeier AS, Graf C. Targeting clotting proteins in cancer therapy - progress and challenges. Thromb Res. 2016 Apr;140 Suppl 1:S1-7.
14. Aigner S, Stoeber ZM, Fogel M, Weber E, Zarn J, Ruppert M, et al. CD24, a mucin-type glycoprotein, is a ligand for P-selectin on human tumor cells. Blood. 1997 May 1;89(9):3385-95.
15. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. Arch Intern Med. 2004 Jan 26;164(2):190-4.
16. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. Thromb Res. 2006;118(5):555-68.
17. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998 Sep 16;90(18):1371-88.
18. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. N Engl J Med. 1989 Feb 23;320(8):479-84.
19. Cummings FJ, Gray R, Davis TE, Tormey DC, Harris JE, Falkson GG, et al. Tamoxifen versus placebo: double-blind adjuvant trial in elderly women with stage II breast cancer. NCI Monogr. 1986;(1)(1):119-23.
20. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. J Clin Oncol. 1996 Oct;14(10):2731-7.
21. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bettega D, Costa A, Sacchini V, et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. Circulation. 2005 Feb 8;111(5):650-6.
22. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aro-

9. Referencer

- matase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 20;23(3):619-29.
23. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA.* 1999 Jun 16;281(23):2189-97.
24. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2006 Jan 20;24(3):431-6.
25. Carrier M, Le Gal G, Tay J, Wu C, Lee AY. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2011 Apr;9(4):653-63.
26. Al-Ani F, Bermejo JM, Mateos MV, Louzada M. Thromboprophylaxis in multiple myeloma patients treated with lenalidomide - A systematic review. *Thromb Res.* 2016 May;141:84-90.
27. Faruque LI, Lin M, Battistella M, Wiebe N, Reiman T, Hemmelgarn B, et al. Systematic review of the risk of adverse outcomes associated with vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of cancer. *PLoS One.* 2014 Jul 2;9(7):e101145.
28. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA.* 2008 Feb 27;299(8):914-24.
29. Noble SI, Finlay IG. Is long-term low-molecular-weight heparin acceptable to palliative care patients in the treatment of cancer related venous thromboembolism? A qualitative study. *Palliat Med.* 2005 Apr;19(3):197-201.
30. Seaman S, Nelson A, Noble S. Cancer-associated thrombosis, low-molecular-weight heparin, and the patient experience: a qualitative study. *Patient Prefer Adherence.* 2014 Apr 8;8:453-61.
31. Noble S, Prout H, Nelson A. Patients' Experiences of Living with CANcer-associated thrombosis: the PELICAN study. *Patient Prefer Adherence.* 2015 Feb 24;9:337-45.
32. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2130-5.
33. Altinbas M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost.* 2004 Aug;2(8):1266-71.
34. Sanford D, Naidu A, Alizadeh N, Lazo-Langner A. The effect of low molecular weight heparin on survival in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost.* 2014 Jul;12(7):1076-85.
35. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med.* 1992 Oct 15;327(16):1128-33.
36. Ageno W, Samperiz A, Caballero R, Dentali F, Di Micco P, Prandoni P, et al. Duration of anticoagulation after venous thromboembolism in real world clinical practice. *Thromb Res.* 2015 Apr;135(4):666-72.
37. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med.* 2008 Sep 2;149(5):323-33.
38. Kleinjan A, van Doormaal FF, Prins MH, Buller HR, Otten JM. Limitations of screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *Neth J Med.* 2012 Sep;70(7):311-7.
39. [Internet]. []. Available from: <http://www.who.int/cancer/detection/variouscancer/en/>.
40. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2004 Jun;2(6):884-9.
41. Van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, Prins MH, Nijziel MR, Van De Ree MA, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost.* 2011 Jan;9(1):79-84.

9. Referencer

42. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):697-704.
43. Robin P, Le Roux PY, Planquette B, Accassat S, Roy PM, Couturaud F, et al. Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 Feb;17(2):193-9.
44. Holt MI, Knudsen ST, Andersen BS, Grove EL. Detection of occult cancer in patients with idiopathic venous thrombosis. *Ugeskr Laeger.* 2015 Jul 13;177(29):V12140760.
45. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013 Jan;11(1):56-70.
46. Mandala M, Falanga A, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6:vi85-92.
47. Han D, O Hartaigh B, Lee JH, Cho JJ, Shim CY, Chang HJ, et al. Impact of D-Dimer for Prediction of Incident Occult Cancer in Patients with Unprovoked Venous Thromboembolism. *PLoS One.* 2016 Apr 13;11(4):e0153514.
48. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003 Sep;90(3):446-55.
49. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg.* 2006 Jan;243(1):89-95.
50. Wille-Jorgensen P, Jorgensen LN, Crawford M. Asymptomatic postoperative deep vein thrombosis and the development of postthrombotic syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2005 Feb;93(2):236-41.
51. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Goldhaber SZ, et al. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost.* 2005 Jan;93(1):76-9.
52. Akl EA, Kahale L, Sperati F, Neumann I, Labedi N, Terrenato I, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 26;(6):CD009447. doi(6):CD009447.
53. Schmidt LM, Foli-Andersen NJ, Rasmussen HM, Wille-Jorgensen PA. Thrombo-prophylaxis in Danish surgical departments. Status 2005 and 25 years' development. *Ugeskr Laeger.* 2008 Mar 10;170(11):947-51.
54. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M, PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg.* 2005 Oct;92(10):1212-20.
55. Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD001217.
56. Becattini C, Rondelli F, Vedovati MC, Camporese G, Giustozzi M, Boncompagni M, et al. Incidence and risk factors for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Haematologica.* 2015 Jan;100(1):e35-8.
57. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, Frisell J, Hallbook T, Hedberg M, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Br J Surg.* 1995 Apr;82(4):496-501.
58. Wiig JN, Solhaug JH, Bilberg T, Bjerkeset T, Edwin B, Gruner OP, et al. Prophylaxis of venographically diagnosed deep vein thrombosis in gastrointestinal surgery. Multicentre trials 20 mg and 40 mg enoxaparin versus dextran. *Eur J Surg.* 1995 Sep;161(9):663-8.
59. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, Dahl OE, et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2001 Sep 10;161(16):1952-60.
60. Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. *Arch Surg.* 1992 Mar;127(3):310-3.
61. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD004318. doi(1):CD004318.

9. Referencer

62. Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R, Lee AY, Wu C. Role of Extended Thromboprophylaxis After Abdominal and Pelvic Surgery in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016 May;23(5):1422-30.
63. Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, Boncompagni M, Camporese G, Balzarotti R, et al. A randomized study on 1-week versus 4-week prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2014 Apr;259(4):665-9.
64. Husted H, Otte KS, Kristensen BB, Orsnes T, Wong C, Kehlet H. Low risk of thromboembolic complications after fast-track hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2010 Oct;81(5):599-605.
65. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005 Feb 9;293(6):715-22.
66. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007 Nov 15;110(10):2339-46.
67. Barni S, Labianca R, Agnelli G, Bonizzoni E, Verso M, Mandala M, et al. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *J Transl Med*. 2011 Oct 20;9:179,5876-9-179.
68. Castaman G. Risk of thrombosis in cancer and the role of supportive care (transfusion, catheters, and growth factors). *Thromb Res*. 2016 Apr;140 Suppl 1:S89-92.
69. Di Nisio M, Porreca E, Otten HM, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 29;(8):CD008500. doi(8):CD008500.
70. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandala M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol*. 2009 Oct;10(10):943-9.
71. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):601-9.
72. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JJ, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 10;31(17):2189-204.
73. Macbeth F, Noble S, Evans J, Ahmed S, Cohen D, Hood K, et al. Randomized Phase III Trial of Standard Therapy Plus Low Molecular Weight Heparin in Patients With Lung Cancer: FRAGMENT Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 10;34(5):488-94.
74. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008 May 15;111(10):4902-7.
75. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5377-82.
76. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29(25):3466-73.
77. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med*. 2012 Jun;7(3):291-2.
78. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):81-91.
79. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JJ, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):654-6.
80. Watson HG, Keeling DM, Laffan M, Tait RC, Makris M, British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2015 Sep;170(5):640-8.
81. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Bjorkholm M, Goldin LR, Schulman S, Blimark C, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010 Jun 17;115(24):4991-8.
82. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008 Feb;22(2):414-23.
83. Palumbo A, Michele Cavo, Sara Bringhen, Maide Cavalli, Francesca Patriarca, Davide Rossi, Paola Tacchetti, Norbert Pescosta, Claudia Crippa, Monica Galli, Tonino Spadano, Angelo Michele Carella, Tommaso Caravita, Claudia Cellini, Antonio Ledda, Francesco Pisani, Jacopo Peccatori, Francesca Elice, Andrea Nozza, Valerio De Stefano, Luca De Rosa, Anna Marina Liberati, Fabrizio Ciambelli, Giovanni De Sabbata, Lucio Catalano, Alessandra Larocca, Fortunato Morabito, Elena Zamagni, Massimo Offidani, Patrizia Tosi, Mario Boccadoro. A Phase III Study of Enoxaparin vs Aspirin vs Low-Dose Warfarin as Thromboprophylaxis for Newly Diagnosed Myeloma Patients Treated with Thalidomide Based-Regimens. *Blood*. 2009;114(22):492.
84. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012 Jan 26;119(4):933,9; quiz 1093.
85. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015 Oct;100(10):1254-66.
86. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, Chesney C, Eby C, Fanikos J, et al. Venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Nov;11(11):1402-29.
87. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Sep 9;341(11):793-800.
88. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004 Aug 17;110(7):874-9.
89. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowsky W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006 Feb 11;332(7537):325-9.
90. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003 Jun;14(4):341-6.
91. Carrier M, Khorana AA, Moretto P, Le Gal G, Karp R, Zwicker JJ. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *Am J Med*. 2014 Jan;127(1):82,6.e1.
92. [Internet]. []. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf.
93. Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, Hirsh J, Eckman MH, Akl EA, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):53S-70S.
94. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD001100.
95. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2009 Jul;7 Suppl 1:9-12.
96. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3484-8.
97. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52.
98. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018 Sep;16(9):1891-4.
99. Prandoni P, Piccioli A, Pagnan A. Recurrent thromboembolism in cancer patients: incidence and risk factors. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Dec;29 Suppl 1:3-8.

9. Referencer

100. Bhutia S, Wong PF. Once versus twice daily low molecular weight heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 16;(7):CD003074. doi(7):CD003074.
101. Ageno W, Steidl L, Marchesi C, Dentali F, Mera V, Squizzato A, et al. Selecting patients for home treatment of deep vein thrombosis: the problem of cancer. *Haematologica.* 2002 Mar;87(3):286-91.
102. Douxfils J, Tamigniau A, Chatelain B, Goffinet C, Dogne JM, Mullier F. Measurement of non-VKA oral anticoagulants versus classic ones: the appropriate use of hemostasis assays. *Thromb J.* 2014 Nov 4;12:24,9560-12-24. eCollection 2014.
103. Bara L, Planes A, Samama MM. Occurrence of thrombosis and haemorrhage, relationship with anti-Xa, anti-IIa activities, and D-dimer plasma levels in patients receiving a low molecular weight heparin, enoxaparin or tinzaparin, to prevent deep vein thrombosis after hip surgery. *Br J Haematol.* 1999 Feb;104(2):230-40.
104. Akl EA, Kahale L, Neumann I, Barba M, Sperati F, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 19;(6):CD006649. doi(6):CD006649.
105. Larsen TB, Nielsen PB, Skjoth F, Rasmussen LH, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *PLoS One.* 2014 Dec 5;9(12):e114445.
106. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15;378(7):615-24.
107. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2000 Sep;18(17):3078-83.
108. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer.* 2007 Sep 15;110(6):1376-84.
109. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan AK. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol.* 2002 Jan;116(1):178-86.
110. van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, Laidlaw S, Kitchen S, Toth P, et al. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011 Oct;22(7):565-70.
111. Lee AY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood.* 2013 Oct 3;122(14):2310-7.
112. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 1995 Jul 6;333(1):11-7.
113. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, Jr, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2015 May 23;385(9982):2077-87.
114. Sarode R, Milling TJ, Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013 Sep 10;128(11):1234-43.
115. Larsen F, Hvas A, Grove E. Strategier for reversering med non-vitamin K orale anti-koagulantia. *Ugeskr.Laeger.* 2016;178(V03160212):Denmark.
116. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2499-510.
117. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
118. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92.
119. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2093-104.
120. Chai-Adisaksotha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2014 Oct 9;124(15):2450-8.
121. Providencia R, Grove EL, Husted S, Barra S, Boveda S, Morais J. A meta-analysis of phase III randomized controlled trials with novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: comparisons between direct thrombin inhibitors vs. factor Xa inhibitors and different dosing regimens. *Thromb Res.* 2014 Dec;134(6):1253-64.
122. van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J, van der Hoeven JJ, Huisman MV, Klok FA. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2014 Jul;12(7):1116-20.
123. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2014 Dec;134(6):1214-9.
124. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, van Es N, Beyer-Westendorf J, Carrier M, et al. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost.* 2018 Aug;118(8):1439-49.
125. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, 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):2017-23.
126. McBane R, 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and Dalteparin in Active Malignancy Associated Venous Thromboembolism: The ADAM VTE Trial. *J Thromb Haemost.* 2019 Oct 20.
127. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. 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 Jan;173:158-63.
128. Fuentes HE, McBane RD, 2nd, Wysokinski WE, Tafur AJ, Loprinzi CL, Murad MH, et al. Direct Oral Factor Xa Inhibitors for the Treatment of Acute Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2019 Nov 1.
129. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, 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. *Eur Heart J.* 2018 Apr 21;39(16):1330-93.
130. Ashrani AA, Heit JA. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2009 Nov;28(4):465-76.
131. Kallestrup L, Sogaard T, Schjodt I, Grove EL. Use of elastic compression stockings. *Ugeskr Laeger.* 2014 Aug 4;176(32):1474-7.
132. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014 Mar 8;383(9920):880-8.
133. Berntsen CF, Kristiansen A, Akl EA, Sandset PM, Jacobsen EM, Guyatt G, et al. Compression Stockings for Preventing the Postthrombotic Syndrome in Patients with Deep Vein Thrombosis. *Am J Med.* 2016 Apr;129(4):447.e1,447.e20.
134. Burgstaller JM, Steurer J, Held U, Amann-Vesti B. Efficacy of compression stockings in preventing post-thrombotic syndrome in patients with deep venous thrombosis: a systematic review and metaanalysis. *Vasa.* 2016;45(2):141-7.
135. Subbiah R, Aggarwal V, Zhao H, Kolluri R, Chatterjee S, Bashir R. Effect of compression stockings on post thrombotic syndrome in patients with deep vein thrombosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2016 Jun;3(6):e293-300.
136. Mol GC, van de Ree MA, Klok FA, Tegelberg MJ, Sanders FB, Koppen S, et al. One versus two years of elastic compression stockings for prevention of post-thrombotic syndrome (OCTAVIA study): randomised controlled trial. *BMJ.* 2016 May 31;353:i2691.
137. Konstantinides SV, Warntges S. Acute phase treatment of venous thromboembolism: advanced therapy. *Systemic fibrinolysis and pharmacomechanical therapy.* *Thromb Haemost.* 2015 Jun;113(6):1202-9.
138. [Internet]. []. Available from: <http://nbv.cardio.dk/lungeemboli>.
139. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014 Nov 14;35(43):3033,69, 3069a-3069k.

9. Referencer

140. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 23;(1):CD002783. doi(1):CD002783.
141. Du GC, Zhang MC, Zhao JC. Catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation versus anticoagulation alone in the treatment of proximal deep vein thrombosis - a meta-analysis. *Vasa*. 2015 May;44(3):195-202.
142. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Attenuation over 24 hours of the efficacy of thrombolysis of pulmonary embolism among patients with cancer. *Am Heart J*. 1997 Oct;134(4):603-7.
143. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest*. 1997 May;111(5):1241-5.
144. Levine MN, Goldhaber SZ, Gore JM, Hirsh J, Califf RM. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *Chest*. 1995 Oct;108(4 Suppl):291S-301S.
145. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J*. 1997 Jul;134(1):69-72.
146. Meyer G, Vicaute E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1402-11.
147. Kim HS, Preece SR, Black JH, Pham LD, Streiff MB. Safety of catheter-directed thrombolysis for deep venous thrombosis in cancer patients. *J Vasc Surg*. 2008 Feb;47(2):388-94.
148. Maleux G, Marchal P, Palmers M, Heye S, Verhamme P, Vaninbrouck J, et al. Catheter-directed thrombolytic therapy for thoracic deep vein thrombosis is safe and effective in selected patients with and without cancer. *Eur Radiol*. 2010 Sep;20(9):2293-300.
149. Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, Eby C, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Sep;13(9):1079-95.
150. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Gross PL, Blais N, et al. Clinical challenges in patients with cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus recommendations. *Curr Oncol*. 2015 Feb;22(1):49-59.
151. Prasad V, Rho J, Cifu A. The inferior vena cava filter: how could a medical device be so well accepted without any evidence of efficacy? *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 8;173(7):493,5; discussion 495.
152. Girard P, Meyer G, Parent F, Mismetti P. Medical literature, vena cava filters and evidence of efficacy. A descriptive review. *Thromb Haemost*. 2014 Apr 1;111(4):761-9.
153. Brunson A, Ho G, White R, Wun T. Inferior vena cava filters in patients with cancer and venous thromboembolism (VTE): patterns of use and outcomes. *Thromb Res*. 2016 Apr;140 Suppl 1:S132-41.
154. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Apr 28;313(16):1627-35.
155. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005 Jul 19;112(3):416-22.
156. White RH, Brunson A, Romano PS, Li Z, Wun T. Outcomes After Vena Cava Filter Use in Noncancer Patients With Acute Venous Thromboembolism: A Population-Based Study. *Circulation*. 2016 May 24;133(21):2018-29.
157. Carrier M, Khorana AA, Zwicker J, Noble S, Lee AY, Subcommittee on Haemostasis and Malignancy for the SSC of the ISTH. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2013 Sep;11(9):1760-5.
158. Lee AY, Carrier M. Treatment of cancer-associated thrombosis: perspectives on the use of novel oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2014 May;133 Suppl 2:S167-71.
159. Saccullo G, Marietta M, Carpenedo M, De Stefano V, Falanga A, B. Federici A, et al. Platelet Cut-Off For Anticoagulant Therapy In Cancer Patients With Venous Thromboembolism and Thrombocytopenia: An Expert Opinion Based On RAND/UCLA Appropriateness Method (RAM). *Blood*. 2013;122(21):581.
160. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010 Aug 12;116(6):878-85.
161. Kujovich JL. Coagulopathy in liver disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:243-9.
162. Aggarwal A, Puri K, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhotic patients: systematic review. *World J Gastroenterol*. 2014 May 21;20(19):5737-45.
163. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saettele TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest*. 2010 May;137(5):1145-9.
164. Ha NB, Regal RE. Anticoagulation in Patients With Cirrhosis: Caught Between a Rock-Liver and a Hard Place. *Ann Pharmacother*. 2016 May;50(5):402-9.
165. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, Lazo-Langner A, McBane RD, Paciaroni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):129-43.
166. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Jul;44(6):448-51.
167. Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(2):490-7.
168. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achecar L, Catalina MV, Garcia-Criado A, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jul;10(7):776-83.
169. Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, Machiels JP, Duck L, Kerger J, et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer*. 2010 Dec 7;103(12):1815-21.
170. Hughes S, Szeki I, Nash MJ, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients-the practical aspects. *Clin Kidney J*. 2014 Oct;7(5):442-9.
171. Monreal M, Falga C, Valdes M, Suarez C, Gabriel F, Tolosa C, et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2006 Sep;4(9):1950-6.
172. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2006 May 2;144(9):673-84.
173. Crowther M, Lim W. Low molecular weight heparin and bleeding in patients with chronic renal failure. *Curr Opin Pulm Med*. 2007 Sep;13(5):409-13.
174. Trujillo-Santos J, Schellong S, Falga C, Zorrilla V, Gallego P, Barron M, et al. Low-molecular-weight or unfractionated heparin in venous thromboembolism: the influence of renal function. *Am J Med*. 2013 May;126(5):425,434.e1.
175. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JJ, Samama MM, American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-43S.
176. Kooiman J, van Rein N, Spaans B, van Beers KA, Bank JR, van de Peppel WR, et al. Efficacy and safety of vitamin K-antagonists (VKA) for atrial fibrillation in non-dialysis dependent chronic kidney disease. *PLoS One*. 2014 May 9;9(5):e94420.
177. Kleinow ME, Garwood CL, Clemente JL, Whittaker P. Effect of chronic kidney disease on warfarin management in a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *J Manag Care Pharm*. 2011 Sep;17(7):523-30.
178. Kooiman J, den Exter PL, Cannegieter SC, le Cessie S, del Toro J, Sahuquillo JC, et al. Impact of chronic kidney disease on the risk of clinical outcomes in patients with cancer-associated venous thromboembolism during anticoagulant treatment. *J Thromb Haemost*. 2013 Nov;11(11):1968-76.
179. Di Nisio M, Lee AY, Carrier M, Liebman HA, Khorana AA, Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015 May;13(5):880-3.
180. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2010 Jun;125(6):518-22.
181. van Es N, Bleker SM, Di Nisio M. Cancer-associated unsuspected pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2014 May;133 Suppl 2:S172-8.

9. Referencer

182. Sogaard KK, Darvalics B, Horvath-Puho E, Sorensen HT. Survival after splanchnic vein thrombosis: A 20-year nationwide cohort study. *Thromb Res.* 2016 May;141:1-7.
183. O'Connell CL, Liebman HA. Approach to the management of incidental venous thromboembolic events in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014 Nov;12(11):1557-60.
184. van der Hulle T, den Exter PL, Planquette B, Meyer G, Soler S, Monreal M, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: a pooled analysis of 926 patients. *J Thromb Haemost.* 2016 Jan;14(1):105-13.
185. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2009 May;7(5):760-5.
186. Schulman S, Zondag M, Linkins L, Pasca S, Cheung YW, de Sancho M, et al. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun;13(6):1010-8.
187. Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013 Jul 27;382(9889):311-25.
188. Ahn DH, Illum HB, Wang DH, Sharma A, Dowell JE. Upper extremity venous thrombosis in patients with cancer with peripherally inserted central venous catheters: a retrospective analysis of risk factors. *J Oncol Pract.* 2013 Jan;9(1):e8-12.
189. Saber W, Moua T, Williams EC, Verso M, Agnelli G, Couban S, et al. Risk factors for catheter-related thrombosis (CRT) in cancer patients: a patient-level data (IPD) meta-analysis of clinical trials and prospective studies. *J Thromb Haemost.* 2011 Feb;9(2):312-9.
190. Linnemann B, Lindhoff-Last E. Risk factors, management and primary prevention of thrombotic complications related to the use of central venous catheters. *Vasa.* 2012 Sep;41(5):319-32.
191. Linnemann B. Management of complications related to central venous catheters in cancer patients: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2014 Apr;40(3):382-94.
192. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, Camp-Sorrell D, Cope DG, El-Rayes BF, et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013 Apr 1;31(10):1357-70.
193. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2011 May;52(9):e162-93.
194. Ponec D, Irwin D, Haire WD, Hill PA, Li X, McCluskey ER, et al. Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration of flow in occluded central venous access devices: a double-blind placebo-controlled trial--the Cardiovascular Thrombolytic to Open Occluded Lines (COOL) efficacy trial. *J Vasc Interv Radiol.* 2001 Aug;12(8):951-5.
195. Deitcher SR, Fesen MR, Kiproff PM, Hill PA, Li X, McCluskey ER, et al. Safety and efficacy of alteplase for restoring function in occluded central venous catheters: results of the cardiovascular thrombolytic to open occluded lines trial. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 1;20(1):317-24.
196. Semba CP, Deitcher SR, Li X, Resnansky L, Tu T, McCluskey ER, et al. Treatment of occluded central venous catheters with alteplase: results in 1,064 patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2002 Dec;13(12):1199-205.
197. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013 Jan;11(1):71-80.
198. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S.
199. Jones MA, Lee DY, Segall JA, Landry GJ, Liem TK, Mitchell EL, et al. Characterizing resolution of catheter-associated upper extremity deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 2010 Jan;51(1):108-13.
200. Akl EA, Ramly EP, Kahale LA, Yosuico VE, Barba M, Sperati F, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 15;(10):CD006468. doi(10):CD006468.
201. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010 Oct;31(19):2369-429.
202. Farmakis D, Parisis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Mar 18;63(10):945-53.
203. Imperatori A, Mariscalco G, Riganti G, Rotolo N, Conti V, Dominioni L. Atrial fibrillation after pulmonary lobectomy for lung cancer affects long-term survival in a prospective single-center study. *J Cardiothorac Surg.* 2012 Jan 10;7:4,8090-7-4.
204. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010 Feb;137(2):263-72.
205. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013 Apr;34(15):1102-11.
206. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2017 Jan;19(1):9-42.
207. Russo V, Bottino R, Rago A, Micco PD, D'Onofrio A, Liccardo B, et al. Atrial Fibrillation and Malignancy: The Clinical Performance of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants-A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost.* 2019 Mar;45(2):205-14.
208. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016 Oct 7;37(38):2893-962.
209. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention.* 2016 Feb;11(10):1170-9.

9. Referencer

