



CANCER OG VENØS TROMBOEMBOLISME



RETNINGSLINJEN ER UDARBEJDET AF:
DANSK SELSKAB FOR TROMBOSE OG HÆMOSTASE (DSTH)
WWW.DSTH.DK

Arbejds- gruppens medlemmer

- » **Erik Lerkevang Grove**
Overlæge, lektor, ph.d., FESC
Hjertesygdomme,
Aarhus Universitetshospital
- » **Christina H. Ruhlmann**
Overlæge, lektor, ph.d.
Onkologisk Afdeling,
Odense Universitetshospital
- » **Maja Hellfritzscht Poulsen**
Afdelingslæge, ph.d.
Hjertesygdomme,
Aarhus Universitetshospital
- » **Johanne Andersen Højbjerg**
Overlæge, lektor, ph.d.
Klinik for Koagulation,
Blodprøver og Biokemi,
Aarhus Universitetshospital
- » **Morten Schnack Rasmussen**
Overlæge
Gastroenheden K,
Bispebjerg Hospital
- » **Rasmus Søgaard Hansen**
Læge, ph.d.
Klinisk Diagnostisk Afdeling,
Klinisk Biokemi Esbjerg

Arbejdsgruppens COI-formularer
er tilgængelige på dsth.dk

Anvendte forkortelser i rapporten

AK:	Antikoagulans
APTT:	Aktiveret partiel tromboplastintid
ASA:	Acetylsalicylsyre
CAT:	Cancerassocieret trombose
CVK:	Centralt venekateter
CT:	Computertomografi
DOAK:	Direkte orale antikoagulantia
DSTH:	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
DVT:	Dyb venøs trombose
eGFR:	Estimeret glomerulær filtrationsrate
HIT:	Heparininduceret trombocytopeni
INR:	International normaliseret ratio
ISTH:	International Society on Thrombosis and Haemostasis
LE:	Lungeemboli
LMH:	Lavmolekylært heparin
NICE:	The UK National Institute for Health and Care Excellence
P-gp:	P-glykoprotein
PET:	Positron emissionstomografi
SPVT:	Positron emissionstomografi
UFH:	Ufraktioneret heparin
VKA:	Vitamin K antagonist
VTE:	Venøs tromboemboli

Hørring

Rapporten er udarbejdet af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) og har været i høring hos DSTH's medlemmer samt følgende faglige selskaber:

- » Dansk Cardiologisk Selskab
- » Dansk Hæmatologisk Selskab
- » Dansk Geriatrisk Selskab
- » Dansk Karkirurgisk Selskab
- » Dansk Kirurgisk Selskab
- » Dansk Nefrologisk Selskab
- » Dansk Neurologisk Selskab
- » Dansk Pædiatrisk Selskab
- » Dansk Selskab for Akut Medicin
- » Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
- » Dansk Selskab for Almen Medicin
- » Dansk Selskab for Cancerforskning
- » Dansk Selskab for Gastroenterologi
- » Dansk Selskab for Intern Medicin
- » Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
- » Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- » Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
- » Dansk Selskab for Palliativ Medicin
- » Dansk Urologisk Selskab
- » Dansk Thoraxkirurgisk Selskab
- » Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

Rapporten er tilgængelig på DSTH's hjemmeside www.dsth.dk

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase og skrivegruppen takker alle de deltagende selskaber for et værdifuldt samarbejde om udarbejdelsen af disse retningslinjer for varetagelse af patienter med cancer-associeret trombose.

Indholdsfortegnelse

1. Indledning	6
1.1 Kommissorium	6
1.2 Litteratursøgning og høringsfase	6
2. Epidemiologi og patofysiologi	7
2.1 Cancer og venøs trombose	7
2.2 Patofysiologi	7
2.3 Cancertype og -behandling og risiko for venøs trombose	9
2.3.1 Cancerbehandlingens betydning	9
2.4 Overlevelse og Livskvalitet	12
2.4.1 Overlevelse	12
2.4.2 Livskvalitet	12
3. Udredning for uerkendt cancer hos patienter med uforklaret venøs trombose	13
4. Behandling af venøs trombose.....	18
4.1 Initiel behandling.....	18
4.2 DOAK ved cancerassocieret venøs trombose	19
4.3 Cancertyper og risiko for alvorlig blødning under AK-behandling.....	22
4.3.1 Kræft i gastrointestinalkanalen	22
4.3.2 Urogenital og gynækologisk kræft.....	23
4.3.3 Brystkræft og lungekræft	23
4.3.4 Hæmatologisk kræft.....	23
4.3.5 Kræft i hjernen	24
4.4 Ikke-alvorlige blødninger under DOAK behandling.....	24
4.5 Lægemiddelinteraktioner mellem DOAK og den antineoplastiske behandling.....	28
4.5.1 Farmakodynamiske	28
4.5.2 Farmakokinetiske	28
4.6 Langtidsforebyggende AK-behandling ved cancerassocieret venøs trombose.....	34
4.7 Vena cava filter	34
4.8 Pausering af terapeutisk AK-behandling.....	36
5. Tromboseprofylakse	37
5.1 Medicinske cancerpatienter	37
5.1.1 Ambulante cancerpatienter	37
5.1.2 Patienter med myelomatose.....	38

5.1.3 Patienter med aktiv cancer indlagt af medicinsk årsag	39
5.1.4 Valg af tromboseprofylakse til medicinske cancerpatienter.....	39
5.4 Tromboseprofylakse ved cancerkirurgi	42
5.4.1 Varighed af tromboseprofylakse	43
5.4.2 Valg af tromboseprofylakse i relation til cancerkirurgi	45

6. Atypiske venetromboser	46
6.1 Overekstremitets DVT.....	46
6.2 Splankniske tromboser	46
7. Recidiv af venøs tromboemboli under antikoagulerende behandling	47
7.1 Diagnostiske overvejelser	47
7.2 Håndtering af recidiv	48
7.3 Andre overvejelser i kontekst af recidiv	49
8. Cancerpatienter med øget blødningsrisiko	51
8.1 Trombocytopeni	51
8.2 Nedsat leverfunktion	52
8.3 Nedsat nyrefunktion.....	55
9. Særlige kliniske problemstillinger	56
9.1 Incidentel venøs tromboemboli	56
9.1.1 Diagnostik.....	56
9.1.2 Behandling.....	56
9.2 Kateterrelateret trombose.....	58
9.3 Tumortrombe	60
9.4 Børn med cancer-associeret trombose	62
9.4.1 Incidens og mortalitet	62
9.4.2 Behandling	62
10. Atrieflimren	64
10.1 Vurdering af trombose- og blødningsrisiko	64
10.2 Antikoagulerende behandling ved atrieflimren hos patienter med cancer.....	65
11. Liste over relevante VTE/CAT guidelines	68
12. Referencer	70

1. Indledning

1.1 Kommissorium

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase udgav i 2009 rapporten "Cancer og venøs trombose" skrevet af en tværfaglig arbejdsgruppe med det overordnede kommissorium at "Fastlægge evidensbaserede retningslinjer for forebyggelse af venøs tromboemboli hos cancerpatienter med venøs trombose". Rapporten er siden blevet opdateret flere gange. Arbejdsgruppen har ved aktuelle revision haft det oprindelige kommissorium i tankerne, men har desuden haft en ambition om at gøre rapporten endnu mere nyttig for kolleger, som håndterer patienter med kræft og øget tromboserisiko eller manifest trombose, og vi har derfor udvidet rapporten med nye kapitler om blødnings- og tromboserisiko ved specifikke typer af kræft, f.eks. i gastrointestinalkanalen, urogenital og gynækologisk kræft, bryst og lungekræft, hæmatologisk kræft og kræft i hjernen. Der er også tilføjet nye afsnit om blødning under behandling med DOAK og afsnit om lægemiddelinteraktioner, antikoagulerende behandling til børn med kræft, håndtering af tumortrombe samt patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

1.2 Litteratursøgning og høringsfase

Arbejdsgruppen har afdækket den understøttende videnskabelige evidens ved literatursøgninger indenfor hvert kapitel. Rapportens anbefalinger er udarbejdet i fællesskab i arbejdsgruppen. Indenfor flere af rapportens områder foreligger kun beskeden evidens, og i nogle situationer har arbejdsgruppen derfor foretaget pragmatiske valg med hensyn til anbefalinger. Den foreliggende CAT rapport har været udsendt i høring blandt medlemmerne af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) og hos de faglige selskaber nævnt ovenfor. I høringsfasen er indkommet kommentarer og forslag, der alle er gennemgået i arbejdsgruppen.

FAKTA

Indenfor flere af rapportens områder foreligger kun beskeden evidens, og i nogle situationer har arbejdsgruppen derfor foretaget pragmatiske valg med hensyn til anbefalinger.



2. Epidemiologi og patofysiologi

Definitionen af aktiv cancer for solide tumorer mangler international konsensus. I denne rapport bruges samme definition som anvendt af Medicinrådet i 2022 (1) (se Faktaboks).

FAKTA

AKTIV CANCER HOS PATIENTER MED SOLIDE TUMORER DEFINERES SOM:

- » Cancer diagnosticeret inden for de seneste 6 måneder
- » Non-resektabel eller ikke radikalt behandlet cancer
- » Ubehandlelige tumorer
- » Metastaserende cancer
- » Pågående antineoplastisk behandling
- » Recidiv af cancer

2.1 Cancer og venøs trombose

Incidensen af venøs tromboemboli (VTE) hos indlagte patienter med aktiv cancer er omkring 7 gange højere end hos tilsvarende patienter uden cancer (2). For patienter med cancer er den overordnede risiko for VTE omkring 5 gange højere end for baggrundsbefolkningen (2). Endvidere ses en markant øget cancerincidens i løbet af det første år efter idiopatisk VTE (3). Risikoen for VTE afhænger især af cancertype, typen af antineoplastisk behandling, regional udbredelse og metastasering (4, 5).

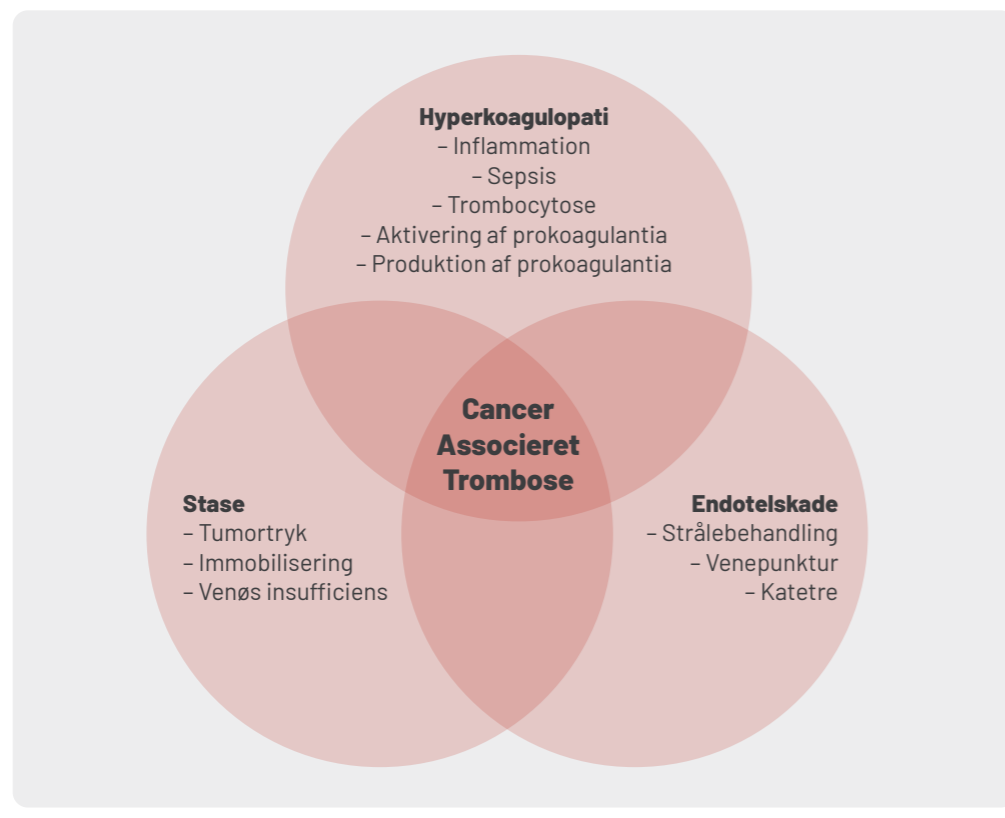
Sammenhængen mellem forskellige cancertyper og risikoen for udvikling af VTE er beskrevet i flere studier, hvilket er nærmere omtalt i afsnittet "Cancertype og -behandling samt risiko for VTE".

2.2 Patofysiologi

Den biologiske sammenhæng mellem VTE og cancer er kompleks (Figur 1).

2. Epidemiologi og patofysiologi

FIGUR 1: DEN BIOLOGISKE SAMMENHÆNG MELLEM VENØS TROMBOEMBOLI OG CANCER



Udvikling af VTE hos cancerpatienter skyldes et samspil mellem generelle risikofaktorer, cancerspecifikke risikofaktorer og behandlingsrelaterede risikofaktorer, der alle påvirker den hæmostatiske balance (6, 7). Sammenhængen kan overordnet inddeles i tre kategorier som beskrevet i Virchows triade: hyperkoagulabilitet, endotelskade og stase. Nedenfor er anført eksempler på den direkte sammenhæng mellem cancer og VTE-risiko:

Hyperkoagulabilitet: cancerceller kan producere prokoagulante og anti-fibrinolytiske proteiner samt, via eksponering af vævsfaktor, forårsage aktivering af koagulationssystemet og trombocytter. Dette medfører øget risiko for trombose. Derudover medfører visse cancertyper nedsat fibrinolyse og dermed øget tromboserisiko.

2. Epidemiologi og patofysiologi

Endotelskade: tumorgennemvækst og inflammatorisk påvirkning omkring tumoren kan lede til endotelskade, hvilket øger risikoen for trombose.

Stase: direkte kompression fra en voksende tumor kan kompromittere blodets flow, hvilket øger risikoen for trombose. Immobilitet grundet generel sygdomsfølelse kan ligeledes medvirke til stase.

Oftest skyldes cancer-associeret VTE en kombination af både hyperkoagulabilitet, endotelskade og stase fra miljøet omkring tumoren. Derudover øges risikoen for VTE ved medicinsk antineoplastisk behandling og, som for patienter uden kræft, ved operation, immobilisering, infektion, fraktur mv.

CAT er associeret med øget risiko for blødning ved AK behandling og med øget risiko for VTE-recidiv, når der sammenlignes med VTE hos patienter uden cancer. Ved CAT ses tillige høj mortalitet, nedsat livskvalitet, forsinket eller afbrudt antineoplastisk behandling, øget antal indlæggelser og andre sygehuskontakter.

2.3 Cancertype og -behandling samt risiko for venøs trombose

2.3.1 Cancerbehandlingens betydning

Risikoen for VTE afhænger af bl.a. cancertype, -stadie og metastasering (4). Den højeste risiko for VTE ses ved cancer i pancreas med en incidencerate på omkring 110 per 1000 person-år, efterfulgt af hjerne, lunge, ovarie og hæmatologisk cancer, hvorimod mamma- og prostatacancer har den laveste risiko med en incidencerate på omkring 15 per 1000 person-år (4). Generelt er metastasering og regional udbredelse associeret med en væsentligt højere risiko for VTE end lokal udbredelse, hvilket er gældende for alle cancertyper fraset prostatacancer. Risikoen for VTE-recidiv er i et nyere dansk studie vist at være nogenlunde ens mellem cancertyper, dog lidt højere hos patienter med gastrointestinal-, lunge- eller urogenitalcancer end øvrige cancerformer (8). Overordnet var risikoen for VTE-recidiv hos cancerpatienter 5,2% et år efter første VTE-event.

Kemoterapi

Kemoterapi er en selvstændig risikofaktor for udvikling af VTE. Der er stor forskel på risikoen for at udvikle VTE under forskellige typer kemoterapi, hvor risikoen vurderes højest ved regimer inkluderende platin samt anthracykliner (9).

2. Epidemiologi og patofysiologi

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. Risikoen for trombose ved behandling med aromatasehæmmere (f.eks. letrozol) synes mindre end med tamoxifen. Kombination af antihormonel behandling og cytostatisk behandling hos kvinder med cancer mammae øger tromboserisikoen yderligere (9).

Immunmodulerende stoffer

Risikoen for trombose hos patienter, der modtager behandling med immunmodulerende stoffer (IMiDs), eksempelvis thalidomid, lenalidomid, og pomalidomid, er betydeligt øget, og risikoen øges 2-3 gange ved kombination med højdosering dexamethason (9). Derfor anvendes altid tromboseprofylakse ved disse behandlinger.

Immuncheckpoint-hæmmere

Risikoen for VTE for patienter behandlet med immuncheckpoint-hæmmere er undersøgt i en metaanalyse, der konkluderede, at risikoen er den samme for immuncheckpoint-hæmmere og kontrolgruppe/kemoterapi (10). Risikoen for de enkelte cancertyper er endnu ikke fuldt belyst.

Targeteret behandling (antistoffer og væksthæmmere)

Der ses øget risiko for VTE ved behandling med epidermal growth factor receptor-hæmmere, visse undergrupper af tyrosinkinasehæmmere samt cyklin-afhængige kinasehæmmere. Nogle af tyrosinkinasehæmmerne, herunder breakpoint cluster region protein-tyrosine kinase protein ABL1 samt vascular endothelial growth factor receptorhæmmere giver øget risiko for arterielle tromboser (9).

Understøttende behandling

Anvendelse af erytropoiese-stimulerende stoffer hos cancerpatienter med anæmi uanset årsag øger risikoen for VTE. Den justerede odds-ratio med 95% konfidensinterval for VTE indenfor 28 dage efter behandling med erytropoiese-stimulerende stoffer hos cancerpatienter er i et studie vist at være 1.31 (1.03-1.65) i forhold til en kontrolgruppe bestående af cancerpatienter, som ikke fik erytropoiese-stimulerende behandling (11).

2. Epidemiologi og patofysiologi

TABEL 1: VÆSENTLIGE FAKTORER, SOM ØGER RISIKOEN FOR VENØS TROMBOEMBOLI (VTE) HOS CANCERPATIENTER

CANCERTYPE	Høj risiko:
	Pancreas, hjerne, lunge, ovarie og hæmatologisk cancer
	Lav risiko
	Mamma, prostata
CANCERSTADIE	Høj risiko
	Metastatisk sygdom
	Lav risiko
	Lokal udbredelse
CANCERSTADIE	- Kemoterapi
	- Hormonbehandling
	- Immunmodulerende stoffer
	- Immuncheckpoint-hæmmere
	- Targeteret behandling (antistoffer og væksthæmmere)
	- Erytropoiese-stimulerende stoffer
	- Blodtransfusion
	- Centralt venekateter
	- Kirurgi
	GENERELLE
	- Stigende alder
	- Immobilisering
	- Tidligere VTE
	- Inflammation
	- Trombofili
	- Infektion

* Se venligst DSTH trombofiliretningslinje 2020, tabel 2.1 for uddybende liste

2. Epidemiologi og patofysiologi

2.4 Overlevelse og Livskvalitet

2.4.1 Overlevelse

VTE hos cancerpatienter medfører en betydelig forringelse af overlevelsen. Data fra "The Scandinavian Thrombosis and Cancer cohort" viste, at sammenlignet med baggrundsbeholdningen har patienter med cancerassocieret VTE en 24,9 gange højere risiko for død, patienter med cancer uden VTE en 7,2 gange højere risiko for død, og patienter med VTE uden cancer har en 3,2 gange højere risiko for død (12). Den højeste risiko for død efter cancerassocieret VTE var hos patienter med ovarie- eller corpuscancer. Ligeledes er VTE en af de hyppigste dødsårsager hos patienter med cancer (13).

Tromboseprofylakse til patienter med cancer uden VTE kan være relevant i situationer med høj tromboserisiko (eksempelvis til en patient med aktiv cancer og indlæggelse pga. akut sygdom samt nedsat mobilitet), samt højrisiko patienter forud for start af kemoterapi. Tromboseprofylakse er beskrevet i kapitel 5 "Tromboseprofylakse til ambulante cancerpatienter" og "Tromboseprofylakse ved cancerkirurgi".

2.4.2 Livskvalitet

VTE er forbundet med betydelig påvirkning af livskvalitet på grund af den associerede morbiditet og øgede risiko for død. Cancerassocieret VTE opfattes af patienterne som en komplikation til deres kræftforløb, og kræftforløbet/-behandlingen har for patienterne højeste prioritet (14-16). Studier har vist, at patienterne ønsker en VTE-behandling, der interfererer mindst muligt med den øvrige antineoplastiske behandling og indebærer den mindst mulige blødningsrisiko (14, 16).

FAKTA

VTE er forbundet med betydelig påvirkning af livskvalitet på grund af den associerede morbiditet og øgede risiko for død.



3. Udredning for uerkendt cancer hos patienter med uforklaret venøs trombose

Incidensen af cancer er øget det første år efter VTE (3, 17), særligt ved umiddelbart uforklaret VTE og recidiverende uforklaret VT(18). Mere end 40% af VTE-tilfælde er uden identificerbare udløsende faktorer (19), og op mod 10% af patienterne med uforklaret VTE diagnosticeres med cancer indenfor det første år (20).

På baggrund af disse data er det relevant at overveje udredning for uerkendt cancer hos patienter med uforklaret VTE med den forventning, at tidlig diagnostik og behandling kan reducere den cancerrelaterede morbiditet og mortalitet. De socioøkonomiske omkostninger ved udredning er dog væsentlige, blandt andet fordi ekstraudgifter til udredning af falsk positive svar skal indregnes (21). Dertil kommer en naturlig ængstelse hos mange af de patienter, som gennemgår udredning. Iværksættelse af ekstensiv cancerudredning kræver, at der eksisterer gode undersøgelsesmetoder og en effektiv behandling. Der er imidlertid begrænset evidens for rutinemæssig ekstensiv cancerudredning.

SOMIT-studiet (n = 201) viste, at randomisering til ekstensiv udredning efter uforklaret VTE førte til tidligere cancerdiagnostik, men ikke til signifikant forbedring af patienternes prognose i en follow-up periode på 2 år (22).

I overensstemmelse hermed konkluderede et større (n = 630) studie, at ekstensiv screening med anamnese, objektiv undersøgelse, blodprøver, røntgen af thorax, CT-scanning af thorax-abdomen og mammografi kun resulterede i fund af ganske få cancertilfælde og ingen overlevelsesevinst sammenlignet med anamnese, objektiv undersøgelse, blodprøver og røntgen af thorax (23). SOME-studiet sammenlignede en 'standard-screening' med standard-screening plus tillæg af CT-scanning med organspecifikke scanningsprotokoller (lever, pancreas, blære samt virtuel kolo- og gastroscopi) (24). Studiet fandt, at 33 af 854 randomiserede patienter blev diagnosticeret med cancer efter 12 måneders opfølgning: 3,2% i 'standard-gruppen' mod 4,5% i gruppen, der blev CT-scannet (p = 0,28). Forfatterne konkluderede, at cancerincidensen efter uforklaret VTE er lav, og at rutinemæssig CT-scanning ikke gav en klinisk meningsfuld gevinst. Studiet havde dog i kontrolgruppen et omfattende standardscreeningsprogram, og den manglende gevinst ved ekstensiv udredning skal ses i forhold til dette.

Et studie viste, at PET/CT-scanning i tillæg til blodprøver, objektiv undersøgelse og røntgen af thorax ikke resulterede i påvisning af signifikant flere cancertilfælde efter uforklaret VTE (5,6 vs 2,0%, p = 0,07)(25).

3. Udredning for uerkendt cancer hos patienter med uforklaret venøs trombose

På baggrund af ovenstående studier konkluderer en dansk statusartikel om uforklaret VTE, at ekstensiv udredning bør forbeholdes patienter, hos hvem et basalt udredningsprogram (Figur 2) giver mistanke om underliggende cancer (26), hvilket er i tråd med internationale rekommandationer fra International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) og The UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE)(27). Patienter med VTE, der tidligere er erklæret raske efter antineoplastisk behandling, bør udredes for recidiv af deres cancer.

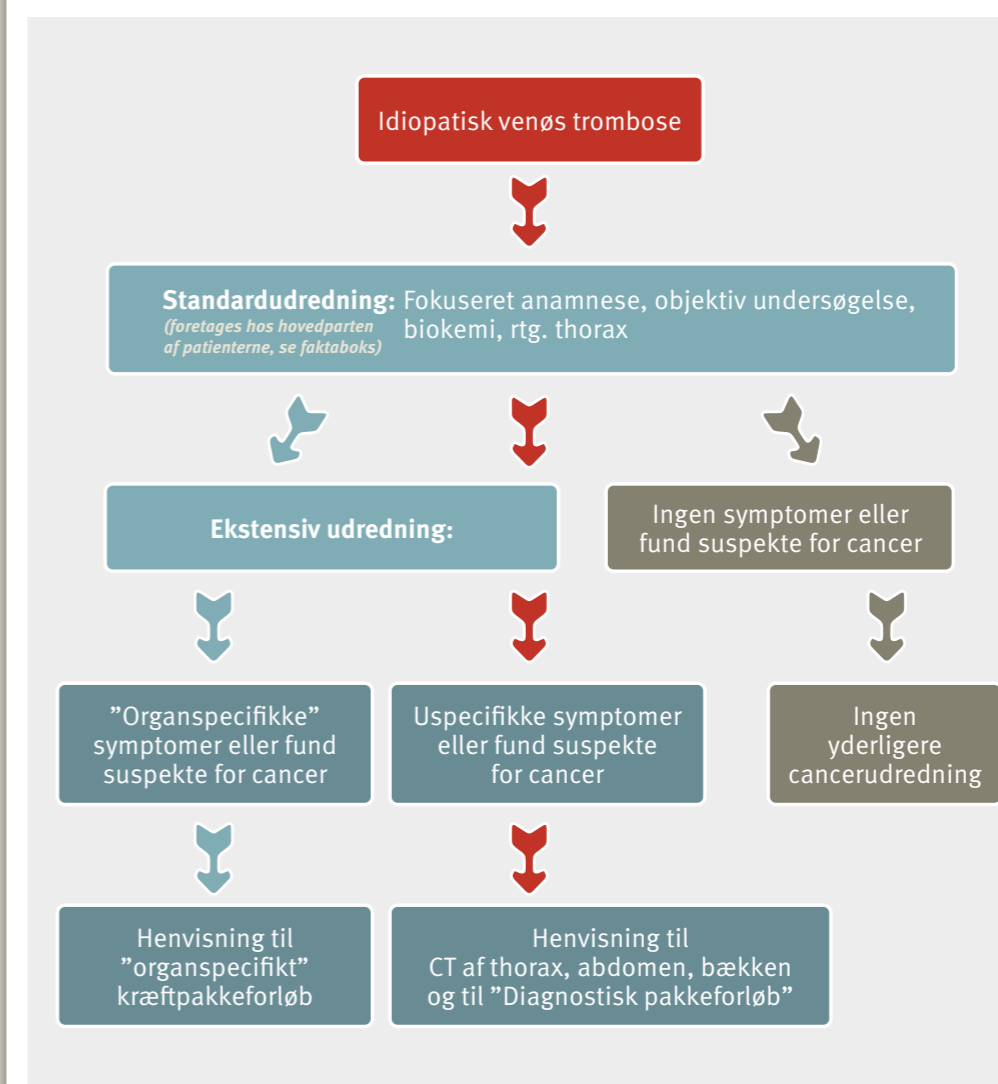
Et Cochranereview fra 2021 konkluderede, at værdien af ekstensiv udredning er begrænset (28). Udredningen kan potentielt resultere i diagnostik af cancer i tidligt stadie, men der er aktuelt ikke evidens for, at ekstensiv udredning reducerer den cancer- eller VTE-relaterede morbiditet eller mortalitet (27, 28).

Mange af de hyppigste cancerformer kan identificeres ved basal udredning i forbindelse med førstegangs uforklaret VTE (Figur 2). Der bør således være fokus på grundig anamnese inklusiv mulige cancerassocierede symptomer (Tabel 2), dispositioner, tobak- og alkoholforbrug samt komorbiditet, grundig objektiv undersøgelse, et mindre panel af blodprøver og røntgen af thorax (Figur 2). CT-scanning af thorax foretages hos udvalgte patienter i stedet for røntgen af thorax.

Ekstensiv udredning, ofte med CT-scanning af thorax, abdomen og bækken, bør forbeholdes patienter hos hvem, der efter udredningsprogrammet beskrevet i Figur 2 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, køn og risikoprofil. Hvis der tillige er indikation for udredning for mulig uerkendt cancer, kan dette med fordel ske ved henvisning til et Diagnostisk Center.

3. Udredning for uerkendt cancer hos patienter med uforklaret venøs trombose

FIGUR 2: CANCERUDREDNINGSPROGRAM FOR PATIENTER MED UFORKLARET VTE MODIFICERET EFTER SUNDHEDSSTYRELSEN.DK



Sundhedsstyrelsen har udgivet en rapport, der detaljeret vejleder i valg af biokemi og billeddiagnostik, se: Diagnostisk pakkeforløb: https://www.sst.dk/media/10djlxo2/diagnostisk-pakkeforloeb_final_opdateret-dec-2023docx.pdf

3. Udredning for uerkendt cancer hos patienter med uforklaret venøs trombose

TABEL 2: GENERELLE OG ORGANSPECIFIKKE SYMPTOMER, SOM KAN VÆRE ASSOCIERET MED UNDERLIGGENDE CANCER

ORGANER	SYMPTOMER
Generelt	Påfaldende træthed Almen sygdomsfølelse Større utilsigtet væggtab 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

FAKTA

Det anbefales, at alle patienter følger de aldersspecifikke cancerscreeningsprogrammer. Hvis der tillige er indikation for udredning for mulig uerkendt cancer, kan dette med fordel ske ved henvisning til et Diagnostisk Center.



3. Udredning for uerkendt cancer hos patienter med uforklaret venøs trombose

HÅNDBLING AF PATIENTER MED UFORKLARET VTE

- » *Uforklaret VTE kan være opstået på baggrund af underliggende malign sygdom, men der er begrænset evidens for rutinemæssig ekstensiv cancerudredning.*
- » *Alle patienter med uforklaret VTE bør udspørges grundigt om symptomer på cancer, og der bør foretages objektiv undersøgelse og udredning med blodprøver og evt. røntgen af thorax, hvis der ikke foreligger CT, f.eks. foretaget i forbindelse med diagnostik af lungeemboli*
- » *Ved begrundet mistanke om malign sygdom, foretages yderligere udredning, f.eks. med CT-scanning af thorax/abdomen/pelvis eller endoskopi. Denne udredning vil oftest kunne varetages af et Diagnostisk Center.*
- » *Patienter med VTE, der tidligere er erklæret raske efter antineoplastisk behandling, bør udredes for recidiv af deres cancer.*

FAKTA

4. Behandling af venøs trombose

Behandling af VTE hos patienter med kræft kan være udfordrende. Patienterne har en øget risiko for VTE-recidiv samt blødning under AK-behandling (18), øget komorbiditet, multifarmakologisk behandling med potentielle interaktionsproblemer, perioder med invasive indgreb, som medfører behov for pausering af AK-behandlingen, samt behandling med antineoplastiske midler, der bl.a. kan forårsage trombocytopeni og gastrointestinale gener.

Behandlingen af VTE kan inddeles i 3 faser:

Akut behandling: den første behandling, der initieres efter vurdering af klinisk/cirkulatorisk påvirkning. Spænder fra akut reperfusion med trombolyse eller trombektomi hos den shockerede patient til opstart af peroral AK-behandling hos den stabile patient. For håndtering af akut lungeemboli henvises til den kardiologiske nationale behandlingsvejledning kapitel 12 (29).

Initial behandling: den behandling, der skiftes til, når patienten er stabiliseret. Patienter, der er stabile på præsentationstidspunktet, opstartes direkte i denne behandling - f.eks. ved dyb vene trombose (DVT) eller incidentel lungeemboli (LE). Består af terapeutisk AK-behandling med direkte orale antikoagulantia (DOAK), evt. lavmolekylære hepariner (LMH), oftest i mindst 6 måneder. Ved symptomgivende DVT suppleres med kompressionsstrømper.

Langtidsforebyggende behandling: Efter 6 måneders terapeutisk AK-behandling vurderes risikoen for recidiv VTE ved ophør af AK-behandling samt risikoen for blødning ved fastholdelse af behandlingen. På den baggrund tages beslutning om, hvorvidt behandlingen skal fortsætte, eventuelt i reduceret dosering.

4.1 Initial behandling

I overensstemmelse med internationale retningslinjer og Medicinrådets behandlingsvejledning på området (1), anbefales 6 måneders peroral behandling med et DOAK af typen faktor Xa-hæmmer (apixaban, edoxaban eller rivaroxaban) som førstevalg ved CAT (30). Hos udvalgte patienter gives i stedet vægtjusteret LMH (dalteparin, tinzaparin eller enoxaparin) administreret subkutant. Behandling af CAT med trombinhæmmeren dabigatran samt pentasakkaridet fondaparinux frarådes grundet manglende data. Behandling med vitamin K-antagonister (VKA) frarådes ved CAT grundet nedsat effektivitet sammenlignet med LMH (31, 32). Hverken dabigatran, fondaparinux eller VKA er dog kontraindicerede ved CAT og kan anvendes i særlige tilfælde. Standarddosering af DOAK og LMH er angivet i Tabel 3. For dosering ved trombocytopeni eller nedsat lever- og nyrefunktion henvises til Tabel 11, 13 og 14.

4. Behandling af venøs trombose

TABEL 3: STANDARDDOSERING AF DOAK OG LMH VED INITIAL BEHANDLING OG LANGTIDSBEHANDLING AF CANCERASSOCIERET TROMBOSE. VED NEDSAT NYREFUNKTION OG/ELLER TROMBOCYTOPENI HENVISES TIL TABEL 13 OG 15.

	INITIAL BEHANDLING	LANGTIDSBEHANDLING
Direkte orale antikoagulantia		
Apixaban	10 mg x 2 dagligt i 7 dage, herefter 5 mg x 2 dagligt	2,5-5 mg x 2 dagligt
Edoxaban	60 mg* x 1 dagligt forudgået af minimum 5 dages LMH	60 mg x 1 dagligt
Rivaroxaban	15 mg x 2 dagligt i 3 uger, herefter 20 mg x 1 dagligt	20 mg x 1 dagligt
Lavmolekylære hepariner		
Dalteparin	200 IE/kg x 1 dagligt i 1 måned, herefter 150 IE/kg x 1 dagligt	150 IE/kg s.c. x 1 dagligt
Enoxaparin	100 IE/kg s.c. x 2 dagligt i 10 dage, herefter 150 IE/kg s.c. x 1 dagligt	150 IE/kg s.c. x 1 dagligt
Tinzaparin	175 IE/kg s.c. x 1 dagligt	175 IE/kg s.c. x 1 dagligt

* Dosis reduceres til 30 mg x 1 dagligt ved vægt ≤ 60 kg, brug af potent P-gp hæmmer eller ved eGFR < 50 ml/min.

4.2 DOAK ved cancerassocieret venøs trombose

Evidensen for anvendelse af DOAK ved CAT er baseret på en række randomiserede ublindede multicenter studier (33-37), der samlet har vist mindst ligeværdig effekt og sikkerhed af DOAK vs. LMH hos patienter med aktiv cancer og akut VTE. Samlet er der i studierne randomiseret knap 4000 patienter til enten DOAK eller LMH, overvejende apixaban og dalteparin. Omkring 1/3 af de inkluderede VTE-tilfælde var incidentelle, dvs. tilfældigt opdagede tromboser, primært lungeemboli. Patienterne blev fulgt i 6-12 måneder mht. udvikling af blødning og ny VTE. De specifikke studieresultater fremgår af Tabel 4.

4. Behandling af venøs trombose

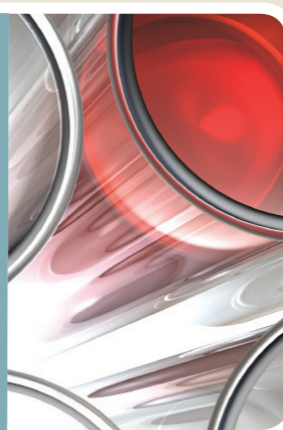
Resultaterne er samlet i en meta-analyse, hvor der findes en signifikant bedre effekt af DOAK vs. LMH ved behandling af CAT i form af 33% lavere relativ risiko for at udvikle ny VTE indenfor 6 måneder (RR 0,67, 95% CI 0,52-0,85)(38). Risikoen for alvorlig blødning er sammenlignelig for DOAK vs. LMH (RR 1,17, 95% CI 0,82-1,67), mens risikoen for mindre, ikke-alvorlig blødning er højest ved behandling med DOAK (RR 1,66, 95% CI 1,31-2,09)(38). Som beskrevet nedenfor synes den øgede blødningsrisiko ved DOAK vs. LMH dog at være begrænset til specifikke kræfttyper.

Den højere effektivitet i forhold til risikoen for ny VTE ved DOAK vs LMH og en forventet ligeværdig blødningsprofil under hensyntagen til patientens cancertype har ført til anbefalingen af DOAK som førstevalgsbehandling.

Både DOAK og LMH kan aktuelt udleveres vederlagsfrit til cancerpatienter med VTE, som beskrevet her: www.regioner.dk/sundhed/medicin/vederlagsfri-udlevering-af-medicin/

FAKTA

Den højere effektivitet i forhold til risikoen for ny VTE ved DOAK vs LMH og en forventet ligeværdig blødningsprofil under hensyntagen til patientens cancertype har ført til anbefalingen af DOAK som førstevalgsbehandling.



4. Behandling af venøs trombose

TABEL 4: RANDOMISEREDE STUDIER AF EFFEKT OG SIKKERHED AF DIREKTE ORALE ANTIKOAGULATIA VS LAV-MOLEKYLÆRE HEPARINER HOS PATIENTER MED AKTIV CANCER OG VENØS TROMBOEMBOLI

Forfatter, årstal, akronym	STUDIEKARAKTERISTIKA				RESULTATER			
	Intervention (n) vs. komparator (n)	Opfølgningstid (mdr.)	Hyppigste cancertyper (% af total)	Ekskluderede cancertyper	Effekt: ny trombose Antal, n(%) intervention vs. komparator, HR (95% CI)	Sikkerhed: blødning Antal, n(%) intervention vs. komparator, HR(95% CI)	Alvorlig blødning	Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning
Young, 2018 SELECT-D (33)	Rivaroxaban (n=203) vs. dalteparin (n=203)	6	Kolorektal (25), lunge (12), bryst (10)	NMHC	n=8 (4) vs. n=18 (9) HR=1,0	n=11 (5) vs. n=6 (3) HR=1,0	n=25 (12) vs. n=7 (3) HR=1,0	
Raskob, 2018 HOKUSAI VTE Cancer (34)	Edoxaban (n=522) vs. dalteparin (n=524)	12	Kolorektal (15), lunge (15), urogenital (13)	NMHC	n=41 (8) vs. n=59 (11) HR=0,71 (0,48-1,06)	n=36 (7) vs. n=21 (4) HR=1,77 (1,03-3,04)	n=76 (15) vs. n=58 (11) HR=1,38 (0,98-1,94)	
McBane, 2020 ADAM-VTE (35)	Apixaban (n=150) vs. dalteparin (n=150)	6	Lunge (17), kolorektal (16), pancreas (16)	NMHC	n=1 (1) vs. n=9 (6) HR=0,01 (0,01-0,78)	n=0 (0) vs. n=2 (1) HR=1,0	n=9 (6) vs. n=9 (6) HR=1,0	
Agnelli, 2020 CARAVAGGIO (36)	Apixaban (n=576) vs. dalteparin (n=579)	6	Kolorektal (20), lunge (17), bryst (13)	NMHC, intrakranielle tumores inkl. metastaser, akut leukæmi	n=32 (6) vs. n=46 (8) HR=0,63 (0,37-1,07)	n=22 (4) vs. n=23 (4) HR=0,82 (0,40-1,69)	n=52 (9) vs. n=35 (6) HR=1,42 (0,88-2,30)	
Schrag, 2023 CANVAS (37)	DOAK (n=330) vs. heparin (n=308) ¹	6	Gastrointestinal (35), lunge (18), bryst (15)	Akut leukæmi	n=10 (6) vs. n=10 (9) HR=1,0	n=10 (5) vs. n=10 (6) HR=1,0	n=10 (6) vs. n=10 (3) HR=1,0	

CI: konfidensinterval, DOAK: direkte orale antikoagulatia, NMHC: non-melanom hudcancer HR: Hazard Ratio, 1,0: ikke oplyst.

¹Blandt patienter randomiseret til DOAK var fordelingen mellem præparaterne: apixaban 58%, rivaroxaban 37%, dabigatran 2,5%, edoxaban 2%. Blandt patienter randomiseret til heparin var fordelingen mellem præparater: enoxaparin 90%, fondaparinux 7,5% og dalteparin 2,5%.

4. Behandling af venøs trombose

4.3 Cancertyper og risiko for alvorlig blødning under AK-behandling

Effekten af DOAK vs. LMH ved CAT synes konsistent på tværs af cancertyper, hvorimod risikoen for blødning varierer. Hyppigheden af alvorlig blødning i fase III studier inddelt efter lokalisation af primærtumor er angivet i Tabel 5 og gennemgås nedenfor. For mange af kræfttyperne baserer vurderingerne sig på et meget begrænset antal patienter.

Der er ingen cancertyper, hvor behandling med DOAK er kontraindiceret, men på baggrund af forskellene i blødningsprofilen for de forskellige antikoagulantia ved forskellige former for cancer anbefales følgende (anbefalingerne af ét DOAK fremfor et andet baserer sig på indirekte sammenligninger, da der ikke findes head-to-head studier af DOAKs til CAT):

- **Patienter med cancer i øvre del af gastrointestinkanalen (spiserør og mavesæk) anbefales behandlet med apixaban eller LMH frem for edoxaban og rivaroxaban.**
- **Patienter med kolorektalcancer anbefales behandlet med apixaban eller rivaroxaban frem for edoxaban.**
- **Patienter med cancer i fraførende urinveje (urothelialcancer) anbefales behandlet med LMH frem for DOAK.**
- **Ved øvrige cancertyper anbefales DOAK frem for LMH efter vurdering af mulige lægemiddelinteraktioner og andre forhold, som kan udfordre DOAK-behandling.**

4.3.1 Kræft i gastrointestinkanalen

Sammenlignet med dalteparin var risikoen for alvorlig blødning blandt patienter med øvre GI-cancer (kræft i mavesæk/spiserør) højere ved brug af rivaroxaban og edoxaban i SELECT-D (33) og HOKUSAI VTE Cancer (34). I CARAVAGGIO (36, 39) observerede man ikke en øget risiko for alvorlig blødning blandt patienter med øvre GI-cancer behandlet med apixaban sammenlignet med dalteparin. I et mindre randomiseret studie af 90 patienter med øvre GI-cancer var risikoen for alvorlig blødning for såvel apixaban og rivaroxaban højere end for dalteparin (hhv. 23%, 16% og 4%)(40).

Ved nedre GI-cancer er risikoen for alvorlig blødning højere ved brug af edoxaban end dalteparin, hvorimod risikoen ved brug af rivaroxaban og apixaban synes sammenlignelig med dalteparin (33, 34, 36, 39, 41).

Generelt synes risikoen for alvorlig blødning ved GI-cancer at være størst hos patienter, der ikke har fået fjernet tumoren, hvorfor denne gruppe af patienter kræver særlig opmærksomhed, og LMH kan være at foretrække.

4. Behandling af venøs trombose

TABEL 5: RISIKO FOR ALVORLIG BLØDNING I RANDOMISEREDE KLINISKE STUDIER INDDELT EFTER LOKALISATION AF PRIMÆR TUMOR OG TYPE AF AK-BEHANDLING

	SELECT-D		HOKUSAI VTE CANCER		CARAVAGGIO	
	Rivaroxaban	Dalteparin	Edoxaban	Dalteparin	Apixaban	Dalteparin
Alle cancertyper - total	5,4% (11/203)	3,0% (6/203)	6,1% (32/522)	3,1% (16/524)	3,8% (22/576)	4,0% (23/579)
GI - total	8,8% (8/91)	5,8% (5/86)	12,7% (21/165)	3,6% (5/140)	4,8% (9/188)	4,7% (9/193)
Øvre GI - total	26,7% (4/15)	3,8% (1/26)	18,2% (6/33)	0% (0/21)	8,7% (2/23)	9,7% (3/31)
Øvre GI - reseceret	-	-	2/10	0	0% (0/5)	0% (0/2)
Øvre GI - ikke reseceret	-	-	4/10	0	11,1% (2/18)	10,3% (3/29)
Hepatobiliær/ pancreas	0% (0/21)	0% (0/13)	14,3% (7/49)	5,0% (2/40)	4,5% (2/44)	0% (0/43)
Kolorektal - total	7,3% (4/55)	8,5% (4/47)	9,6% (8/83)	3,8% (3/79)	4,1% (5/121)	5,3% (6/113)
Kolorektal - reseceret	-	-	4/10	1/10	0% (0/33)	0% (0/29)
Kolorektal - ikke reseceret	-	-	4/10	2/10	5,7% (5/88)	7,1% (6/84)
Urogenital - total	4% (1/25)	0% (0/17)	4,6% (3/65)	1,4% (1/71)	6,1% (4/66)	8,2% (6/73)
Blære	10% (1/10)	0% (0/4)	12,5% (2/16)	0% (0/14)	-	-
Genital*	0% (0/13)	0% (0/8)	2,0% (1/49)	1,8% (1/57)	-	-
Gynækologisk	0% (0/6)	0% (0/7)	4,3% (2/47)	1,6% (2/63)	3,3% (2/60)	3,4% (2/59)
Hjernen - primær	0% (0/1)	0% (0/2)	12,5% (1/8)	0% (0/12)	-	-
Hjernen - metastaser	-	-	4,5% (1/22)	10% (3/30)	-	-
Bryst	0% (0/20)	5,0% (1/20)	0% (0/64)	3,3% (2/60)	2,5% (2/79)	2,6% (2/76)
Lunge	4,5% (1/22)	0% (0/25)	2,6% (2/77)	0% (0/75)	3,8% (4/105)	3,2% (3/95)
Hæmatologisk	0% (0/3)	0% (0/5)	1,8% (1/56)	3,6% (2/55)	0% (0/33)	0% (0/52)

IO: ikke oplyst

* Kræft i de mandlige kønsorganer inklusive prostata

4. Behandling af venøs trombose

4.3.2 Urogenital og gynækologisk kræft

Ved kræft i de fraførende urinveje, dvs. nyrebækken, urinledere og blæren, var risikoen for alvorlig blødning større hos patienter i behandling med rivaroxaban og edoxaban sammenlignet med patienter i dalteparinbehandling. Den tilsvarende risiko under behandling med apixaban er ikke afrapporteret i CARAVAGGIO studiet, men risikoen for alvorlig blødning hos patienter med urogenital kræft (dvs. kræft i de fraførende urinveje eller kræft i mandlige kønsorganer) var lavere ved brug af apixaban sammenlignet med dalteparin. Dog var den absolutte risiko for alvorlig blødning ved urogenital kræft højere i begge arme i CARAVAGGIO end i SELECT-D og HOKUSAI VTE Cancer. I de to sidstnævnte studier ses sammenlignelig blødningsrisiko for DOAK og dalteparin hos patienter med kræft i de mandlige kønsorganer, herunder prostatakæft.

Risikoen for alvorlig blødning ved gynækologisk kræft synes ikke at være afhængig af typen af AK-behandling.

På baggrund af ovenstående anbefales LMH som førstevalg ved kræft i fraførende urinveje, særligt i blæren, og apixaban som andetvalg. DOAK er førstevalg ved genital-, herunder prostatakæft, og gynækologisk kræft.

4.3.3 Brystkræft og lungekræft

Brystkræft og lungekræft var nogle af de hyppigste kræftformer blandt patienterne inkluderet i de tre primære randomiserede studier (Tabel 5). For disse kræftformer vurderes risikoen for alvorlig blødning at være sammenlignelig ved behandling med DOAK eller dalteparin.

4.3.4 Hæmatologisk kræft

Risikoen for alvorlig blødning under AK-behandling synes generelt at være lav ved disse kræftformer og uafhængig af typen af AK-behandling (Tabel 5). Førstevalgsbehandling ved hæmatologisk kræft er derfor DOAK. Risikoen for alvorlig trombocytopeni er dog øget ved disse kræftformer, hvorfor LMH kan være den anbefalede behandling i kortere eller længere perioder for visse patienter (Tabel 13).

4.3.5 Kræft i hjernen

Patienter med kræft i hjernen, enten i form af primære hjernetumores eller hjerne-metastaser, var underrepræsenterede i ovennævnte trials.

4. Behandling af venøs trombose

Primære hjernetumores

Hos patienter med primære hjernetumores øger AK-behandling risikoen for intracerebral blødning (42). I observationelle data synes risikoen konsistent at være lavere ved brug af DOAK sammenlignet med LMH (43). Hos patienter med primære hjernetumores bør indikationen for AK-behandling således nøje overvejes, og DOAK anbefales frem for LMH.

Hjernemetastaser

Patienter med hjernemetastaser har en høj risiko for intracerebral blødning, særligt patienter med metastaser fra malignt melanom og renalcellecarcinom. AK-behandling synes dog ikke at øge risikoen for intracerebral blødning yderligere hos patienter med hjernemetastaser (44, 45) og risikoen er i observationelle data uafhængig af typen af AK-behandling (43). Tilstedeværelse af hjernemetastaser bør ikke hindre at man igangsætter velindiceret AK-behandling. DOAK i standarddosering er som udgangspunkt førstevalg grundet bedre effektivitet. Ved aktiv blødning i metastaserne, tidligere betydelig blødning (multifokal blødning og/eller blødningsvolumen > 10 mL) eller særlige højrisikosituationer (f.eks. hjernemetastaser relateret til malignt melanom) anbefales nøje afvejning af risiko for blødning vs. trombose, herunder evt. AK-behandling i reduceret dosis eller observation uden AK-behandling, særligt ved mindre og asymptomatiske tromboser (46). Brug af vena cava filter som alternativ eller supplement til AK-behandling hos disse patienter frarådes.

4.4 Ikke-alvorlige blødninger under DOAK behandling

Hyppigheden af mindre ikke-alvorlige blødninger var numerisk højere blandt patienter behandlet med DOAK end med dalteparin i de randomiserede studier (Tabel 5). Hyppigheden for apixaban, edoxaban og rivaroxaban var hhv. 9%, 15% og 12% mod 6%, 11% og 3% i de tilsvarende dalteparin-arme (33, 34, 36). Ved meta-analyse af studierne findes en signifikant højere risiko for mindre ikke-alvorlige blødninger ved behandling med DOAK ved CAT sammenlignet med LMH (RR 1.66; 95%CI 1.31-2.09) (38). Den øgede relative risiko synes konsistent på tværs af kræfttyper. De hyppigste præsentationer af mindre ikke-alvorlige blødninger ved såvel DOAK som LMH er hæmaturi, nedre GI-blødning og epistaxis (33, 39, 41). Ved recidiverende indlæggelseskrævende blødningsepisoder på rivaroxaban eller edoxaban anbefales skift til apixaban, eventuelt i reduceret dosis såfremt patienten er mere end 6 måneder fra sit VTE-event. Såfremt patienten med recidiverende blødninger er i behandling med apixaban anbefales dosisreduktion eller skift til LMH.

4. Behandling af venøs trombose

BEHANDLING AF VTE

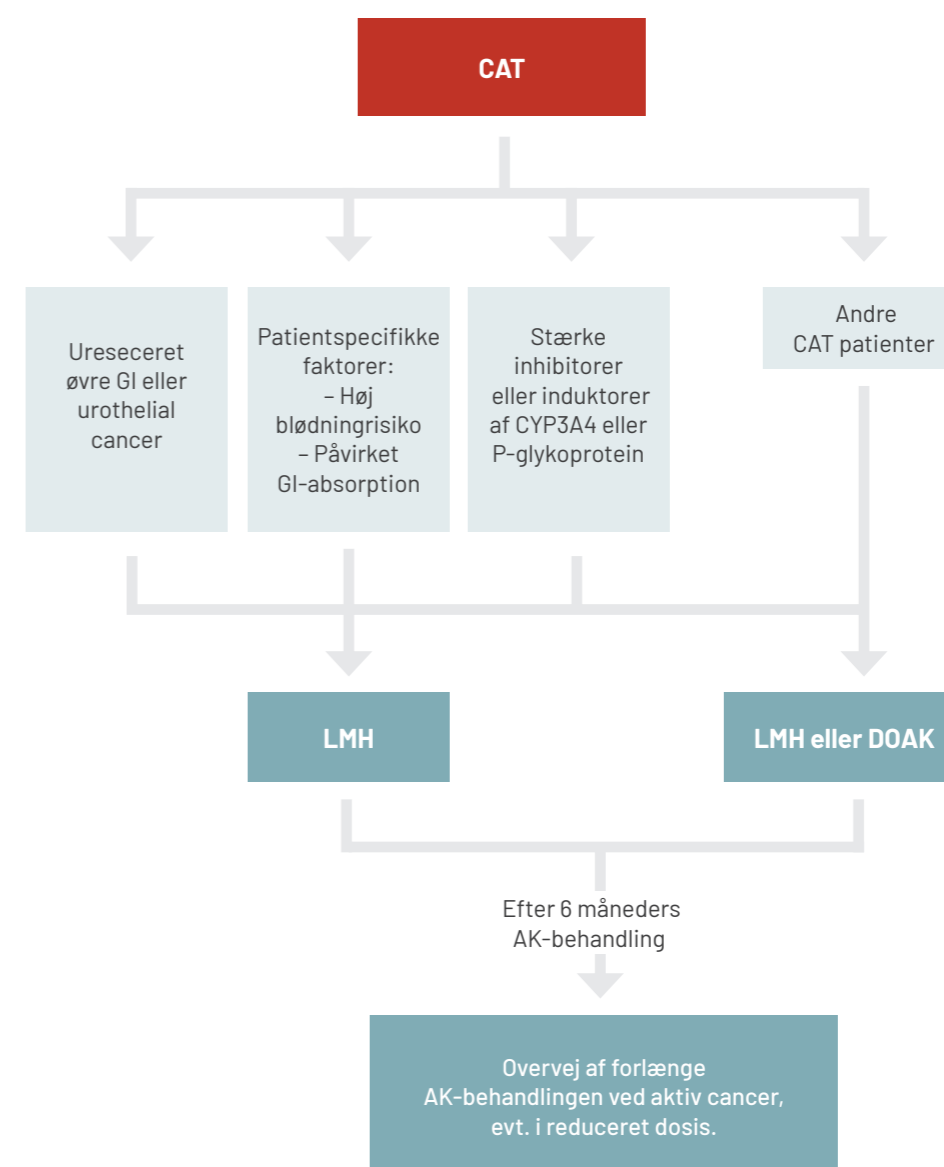
- » Randomiserede studier har vist en lavere risiko for ny VTE ved behandling med DOAK efter CAT sammenlignet med LMH.
- » DOAK (apixaban, edoxaban og rivaroxaban) er førstevalg til størstedelen af patienter med CAT under hensyntagen til interaktioner, trombocytal og organfunktion.
- » DOAK medfører en let øget risiko for mindre blødninger, særligt epistaxis, nedre GI-blødning og hæmaturi sammenlignet med LMH.
- » Ved recidiverende indlæggelseskrævende blødningsepisoder på rivaroxaban eller edoxaban anbefales skift til apixaban, evt. i reduceret dosis. Såfremt patienten med recidiverende blødninger er i behandling med apixaban anbefales dosisreduktion eller skift til LMH.

FAKTA



4. Behandling af venøs trombose

FIGUR 3: VALG AF AK-BEHANDLING VED CANCERASSOCIERET TROMBOSE BASERET PÅ CANCERTYPE OG PATIENT- OG BEHANDLINGSRELATEREDE RISIKOFAKTORER



4. Behandling af venøs trombose

4.5 Lægemiddelinteraktioner mellem DOAK og den antineoplastiske behandling

Ved AK-behandling af cancerpatienter er det vigtigt at være opmærksom på såvel farmakodynamiske som farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner med patientens øvrige medicin, herunder den medicinske antineoplastiske behandling.

4.5.1 Farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner

Såvel LMH som DOAK medfører øget risiko for blødning. Denne risiko vil være øget, hvis LMH-/DOAK-behandlingen gives samtidigt med andre lægemidler, der øger blødningstendensen. Eksempler herpå er trombocythæmmende behandling, nonsteroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), prednisolon, visse antidepressiva (bl.a. selektive serotoningenoptagshæmmere) samt visse antineoplastiske lægemidler (f.eks. dasatinib, ibrutinib og bevacizumab). Ved opstart af DOAK/LMH samt under behandlingen anbefales opmærksomhed på farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner, herunder tiltag for at reducere blødningsrisikoen (f.eks. seponering/pausering af trombocythæmmer hvis muligt).

4.5.2 Farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner

Der er ingen kendte farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner, som involverer LMH. På den baggrund vurderes risikoen for betydende farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner under behandling af cancerpatienter med LMH som lav. Risikoen vurderes ligeledes begrænset ved behandling af cancerpatienter med DOAK, men dog større end ved LMH. Såfremt DOAK overvejes til cancerpatienter anbefales derfor, at der tages stilling til risikoen for betydende farmakokinetisk interaktion. Bekymringen er, at den antineoplastiske behandling kan påvirke farmakokinetikken af DOAK-præparatet i en sådan grad, at det påvirker effektiviteten eller sikkerheden af DOAK-behandlingen. Ingen af DOAK-præparaterne påvirker farmakokinetikken af andre lægemidler, herunder kræftlægemidler. Farmakokinetikken for de enkelte DOAK-præparater er forskellig, hvorfor risikoen for interaktion med et bestemt antineoplastisk præparat varierer mellem præparaterne. Af den grund er det fra et interaktionsmæssigt udgangspunkt muligt at kombinere langt de fleste kræftlægemidler med minimum ét af DOAK-præparaterne. Alle DOAK er i varierende grad påvirkede af transportproteinet P-glykoprotein (P-gp) ift. absorption og elimination. Apixaban og rivaroxaban metaboliseres desuden af leverenzymet cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Påvirkning (inhibition/induktion) af P-gp og/eller CYP3A4 kan medføre ændringer i plasmakoncentrationen (AUC-værdier) af DOAK-præparaterne. Således bidrager hæmning af P-gp eller CYP3A4 til en øget koncentration af DOAKs. Apixaban, edoxaban og rivaroxaban har dog relativt brede

4. Behandling af venøs trombose

”terapeutiske intervaller” og er ikke stærkt afhængige af én eliminationsvej. For disse kræver det derfor en betydelig påvirkning af P-gp og/eller CYP3A4, før der kan forventes en klinisk betydende ændring i effektiviteten eller sikkerheden af DOAK-behandlingen.

Subgruppeanalyser af de randomiserede studier finder en konsistent sammenlignelig effekt og sikkerhed af DOAK vs LMH blandt patienter i behandling med potentielt interagerende medicinsk antineoplastisk behandling (48). Den kliniske evidens vedrørende interaktioner mellem kræftlægemidler og DOAK er dog meget begrænset, og vurderinger af risikoen for interaktion vil ofte bero på en teoretisk vurdering. Tabel 6 viser en oversigt over, hvilke lægemiddelegenskaber (ift. P-gp og/eller CYP3A4), der ikke kan kombineres med de individuelle DOAK-præparater ifølge produktresuméerne (<https://www.ema.europa.eu>). De relevante lægemiddelegenskaber for de enkelte kræftlægemidler er tilgængelige via lægemidlernes produktresumméer. Ved behandling med flere lægemidler samtidigt vurderes de enkeltvis ift. interaktion, ligesom der revurderes ved behandlingsskift. Vurderingen kan eventuelt ske i samarbejde med de regionale lægemiddelrådgivninger/kliniske farmakologiske afdelinger.

Der findes en række oversigter over interaktioner mellem DOAK-præparaterne og kræftlægemidler (49). Til vurdering af risikoen for lægemiddelinteraktion ved behandling af cancerpatienter med DOAK anbefaler rapportens forfattere det digitale beslutningsstøtteværktøj ”CAT-app.dk” (www.cat-app.dk). Applikationen er udviklet af danske læger inkl. onkologer, kardiologer og kliniske farmakologer.

Risikoen for interaktion vurderes særligt at kunne influere valget af specifikt DOAK præparat hos patienter i behandling med visse tyrosinkinasehæmmere, visse anti-androgene behandlinger samt udvalgte immunsupprimerende behandlinger, se Tabel 6 og 7. Antistofbaserede lægemidler, herunder immunterapi og monoclonale antistoffer, giver som udgangspunkt ikke anledning til farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner.

FAKTA

Til vurdering af risikoen for lægemiddelinteraktion ved behandling af cancerpatienter med DOAK anbefales det digitale beslutningsstøtteværktøj CAT-app.dk.



4. Behandling af venøs trombose

TABEL 6: LÆGEMIDDELEGENSKABER OG ANBEFALINGER I FORHOLD TIL KOMBINATION MED DOAK

	APIXABAN	EDOXABAN	RIVAROXABAN
Relevant farmakokinetik for DOAK			
CYP3A4	Substrat - står for ca. 15% af eliminationen af det aktive stof	Ikke relevant for eliminationen af det aktive stof	Substrat - står for ca. 18% af eliminationen af det aktive stof
P-gp	Substrat	Substrat	Substrat
Produktresuméernes anbefalinger vedr. kombination med andre lægemidler*			
Bør undgås	Stærke inhibitorer af både CYP3A4 og P-gp Stærke induktorer af både CYP3A4 og P-gp	-	Stærke inhibitorer af både CYP3A4 og P-gp Stærke induktorer af CYP3A4
Bør anvendes med forsigtighed	-	Induktorer af P-gp	Moderate og stærke inhibitorer af CYP3A4
Kan anvendes med dosisreduktion af DOAK	-	Stærke hæmmere af P-gp: 30 mg x 1 dagligt	-

* Oversigter over inhibitorer og induktorer af CYP3A4 og P-gp: <https://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/315043> og <https://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/318705>

FAKTA

Antistofbaserede lægemidler, herunder immunterapi og monoklonale antistoffer, giver som udgangspunkt ikke anledning til farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner.



4. Behandling af venøs trombose

TABEL 7: ANBEFALINGER FOR KOMBINATIONER AF DOAK OG LÆGEMIDLER

LÆGEMIDDEL	APIXABAN	RIVAROXABAN	EDOXABAN
Hormonterapi			
Abirateron			
Apalutamid			
Enzalutamid			
Tamoxifen			
Proteinkinasehæmmere (inkl. tyrosinkinasehæmmere)			
Ceritinib			
Crizotinib			
Encorafenib			
Imatinib			
Lapatinib			
Lorlatinib			
Neratinib			
Nilotinib			
Ribociclib			
Immunsuppresiva			
Ciclosporin			Dosisreduktion til 30 mg dagligt
Tacrolimus			
Diverse			
Bortezomib			
Idelalisib			
Mitotan			
Olaparib			

Anbefalinger for kombinationer af DOAK og lægemidler anvendt i behandlingen af cancerpatienter med kendt påvirkning af CYP3A4/P-gp. Mørkeblå: kombinationen kan anvendes. Beige: kombinationen kan anvendes med forsigtighed/øget opmærksomhed. Rød: kombinationen frarådes.

4. Behandling af venøs trombose

TABEL 8: UNDERSØGTE LÆGEMIDLER

LÆGEMIDLER			
Abemaciclib	Afatinib	Alectinib	Acalabrutinib
Anastrozol	Axitinib	Bendamustin	Bicalutamid
Binimetinib	Bleomycin	Bosutinib	Brigatinib
Busulfan	Cabozantinib	Capecitabin	Carboplatin
Carfilzomib	Carmustin	Chlorambucil	Cisplatin
Cobimetinib	Cyclophosphamid	Cytarabin	Dabrafenib
Dacarbazin	Dactinomycin	Dasatinib	Daunorubicin
Dexamethason	Docetaxel	Doxorubicin	Erlotinib
Etoposid	Everolimus	Fluoruracil	Flutamide
Fulvestrant	Gefitinib	Gilteritinib	Ibrutinib
Idarubicin	Ifosfamid	Irinotecan	Lapatinib
Larotrectinib	Lenvatinib	Letrozol	Leuprorelin
Lomustin	Mephalan	Mercaptopurin	Methotrexate
Mitomycin	Mitoxantron	Neratinib	Nintedanib
Niraparib	Osimertinib	Oxaliplatin	Paclitaxel
Palbociclib	Pemetrexed	Ponatinib	Prednisolon
Procarbazin	Regorafenib	Ruxolitinib	Sirolimus
Sorafenib	Sunitinib	Talazoparib	Temozolomid
Tivozanib	Topotecan	Trametinib	Vandetanib
Vemurafenib	Venetoclax	Vinblastin	Vincristin
Vinorelbin			

Undersøgte lægemidler anvendt i behandlingen af cancerpatienter der ikke vurderes at forårsage klinisk relevant lægemiddelinteraktion med apixaban, edoxaban eller rivaroxaban (49).

4. Behandling af venøs trombose

INTERAKTIONER

- » Ved opstart af DOAK/LMH samt under behandlingen anbefales opmærksomhed på farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner, der kan øge risikoen for blødning.
- » Der er ingen kendte farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner, som involverer LMH.
- » Ingen af DOAK-præparaterne påvirker farmakokinetikken af andre lægemidler, herunder kræftlægemidler.
- » Farmakokinetikken for de enkelte DOAK-præparater er forskellig, hvorfor risikoen for interaktion med et bestemt antineoplastisk præparat varierer mellem præparaterne.
- » Kombination af DOAK med stærke inhibitorer eller induktorer af P-gp frarådes.
- » Kombination af apixaban og rivaroxaban med stærke inhibitorer eller induktorer af CYP3A4 frarådes.
- » CAT-app.dk anbefales til vurdering af risikoen for lægemiddelinteraktioner ved behandling af cancerpatienter med DOAK.

FAKTA

4. Behandling af venøs trombose

4.6 Langtidsforebyggende AK-behandling ved cancerassocieret venøs trombose

Behandling af CAT anbefales i de fleste tilfælde i mindst seks måneder, og herefter tages stilling til patientens risiko for recidiv af VTE. Patienter med betydelig recidivrisiko, som forventes at overstige risikoen for alvorlig blødning med antikoagulation, anbefales at fortsætte AK-behandling, potentielt livslangt. Aktiv cancer og pågående medicinsk antineoplastisk behandling er stærke risikofaktorer for VTE recidiv. I en metaanalyse af 14 studier af risikoen for recidiv VTE efter endt AK-behandling for CAT hos patienter med aktiv cancer, fandt man en 1-års risiko for ny VTE på 28% (50). Cancerpatienter anbefales derfor som udgangspunkt at fortsætte AK-behandlingen ud over seks måneder, og frem til de anses som frie for cancer eller ophører med medicinsk antineoplastisk behandling. Cancerpatienter uden mulighed for helbredelse anbefales livslang AK-behandling, men i terminalfasen anbefaler både DSTH og Dansk Selskab for Palliativ Medicin, at fordele og ulemper nøje overvejes i samråd med patient og pårørende (51).

Forlænget AK-behandling er som udgangspunkt ikke indiceret ved incidentel VTE eller trombose i relation til et intravenøst kateter, ofte centralt venekateter, se detaljer i afsnit "Kateterrelateret trombose" og "Incidentel venøs tromboemboli".

Hos VTE-patienter uden cancer vil man ved overgang fra behandling til forebyggelse ofte dosisreducere DOAK. Dette er vist at reducere risikoen for blødning uden at øge risikoen for recidiv (52, 53). Resultaterne af to randomiserede studier (EVE trial og API-CAT), der undersøgte denne strategi hos kræftpatienter er for nyligt publiceret (54, 55). Man randomiserede hhv. 360 og 1766 patienter med CAT, der havde gennemført 6-12 måneders terapeutisk AK-behandling, til at forsætte behandlingen med apixaban 5 mg x 2 dagligt eller 2,5 mg x 2 dagligt og fulgte dem et år. Risikoen for alvorlig blødning, recidiv VTE og død var ens i de to grupper. I API-CAT var risikoen for et kombineret endepunkt af alvorlig og ikke-alvorlig blødning signifikant højere i 5 mg gruppen sammenlignet med 2,5 mg gruppen (16% vs. 12%, $p = 0,03$). Flertallet af patienter i behandling med apixaban med indikation for forlænget behandling kan således med fordel reduceres til profylaksedosis efter den initiale behandling (minimum 6 måneder).

4.7 Vena cava filter

Et vena cava filter har til formål at "fange" og fragmentere embolier fra underekstremiteternes store kar, for at undgå, at de ender i lungekredsløbet. Der foreligger imidlertid ingen større randomiserede studier, der dokumenterer sikker effekt på overlevelse eller risiko for lungeemboli, og behandlingseffekten er således omdiskuteret, og anvendel-

4. Behandling af venøs trombose

LANGTIDSFOREBYGGENDE BEHANDLING

- » Efter CAT anbefales AK-behandling så længe patienten har aktiv cancer og/eller modtager medicinsk antineoplastisk behandling.
- » Patienter med CAT og kræft uden mulighed for helbredelse anbefales livslang AK-behandling.
- » Ved incidentel VTE og kateterrelateret VTE anbefales ikke forlænget behandling ud over 3-6 måneder.
- » Patienter med indikation for forlænget behandling kan som udgangspunkt reduceres til apixaban i profylaksedosis efter den initiale behandling (minimum 6 måneder).

FAKTA

sen er med stor geografisk variation. Ydermere er dokumentationen for anvendelse af vena cava filtre til cancerpatienter sparsom. I en retrospektiv opgørelse af 14.000 cancerpatienter med akut DVT og aktiv cancer, hvoraf 2.747 havde fået anlagt vena cava filter, kunne der efter 180 dage ikke påvises reduktion i mortalitet eller forekomst af lungeemboli (56). Derimod havde patienter med vena cava filter en 56% øget forekomst af DVT og 21% øget risiko for blødning sammenlignet med cancerpatienter uden vena cava filter.

Hos patienter uden cancer har en randomiseret undersøgelse vist, at vena cava filter, som tillæg til AK-behandling, ikke medfører reduktion i forekomst af lungeemboli eller mortalitet (57), og selv efter 8 års opfølgning er der ikke fundet mortalitetsreduktion (58). En retrospektiv opgørelse af patienter uden cancer viste, at anlæggelse af vena cava filter hos patienter med kontraindikation mod AK-behandling var associeret med en 30% mortalitetsreduktion efter 30 og 90 dage, mens anlæggelse af vena cava filter hos patienter uden kontraindikation mod AK-behandling ikke påvirkede behandlingseffekten. Til gengæld var der en markant øget risiko for DVT på 135% (59).

4. Behandling af venøs trombose

Hos patienter med akut, stor DVT og absolut kontraindikation mod AK-behandling (aktiv blødning eller langvarig svær trombocytopeni), kan vena cava filter være eneste behandlingsmetode til at forebygge LE. Trods mangel på robust evidens er der i internationale guidelines enighed om, at vena cava filter kan overvejes under disse særlige omstændigheder, især ved høj risiko for lungeemboli (47, 60, 61). Filteret skal fjernes, så snart AK-behandling kan påbegyndes.

Hos patienter, der tolererer AK-behandling, har adskillige studier vist, at vena cava filter ikke reducerer mortaliteten, men medfører øget risiko for DVT og procedure-relaterede komplikationer. Vena cava filter har ingen plads i behandlingen af VTE-recidiv på pågående AK-behandling.

VENA CAVA FILTER

FAKTA

- » Hos patienter med akut, stor DVT og absolut kontraindikation mod AK-behandling kan midlertidig implantation af et vena cava filter overvejes.
- » Vena cava filter har ingen plads i behandlingen af VTE hos cancerpatienter, der tolererer AK-behandling, ej heller ved recidiv på pågående AK-behandling.

4.8 Pausering af terapeutisk AK-behandling

Vedrørende perioperativ håndtering af antitrombotisk behandling henvises til PRAB rapporten, og det anbefales at benytte DSTH's onlineapplikation (dsth.dk/prab) (62). Ved behov kan supplerende konfereres med tromboseekspert.

Vanlig AK-behandling genoptages postoperativt, når sikker hæmostase er sikret, mavetarmfunktion genetableret, og patienten kan indtage peroral medicin. Hvis der er givet tromboseprofylakse med LMH, seponeres denne, når sufficient oral antikoagulation er opnået (dvs. DOAK genoptaget eller VKA med INR i niveau).

Vedrørende trombocythæmmere: P2Y12-hæmmere (f.eks. clopidogrel) genoptages indenfor 48 timer, når hæmostasen skønnes sikret. Tromboseprofylakse fortsættes i op til 28 dage postoperativt.

5. Tromboseprofylakse

5.1 Medicinske cancerpatienter

Medicinske cancerpatienter skal forstås som patienter med aktiv cancer (se afsnit 2: Epidemiologi og patofysiologi). Der skelnes i dette afsnit mellem ambulante (ikke-indlagte) og indlagte patienter.

5.1.1 Ambulante cancerpatienter

Flere studier har undersøgt effekten og risikoen ved tromboseprofylakse til ambulante cancerpatienter uden VTE, som skal påbegynde kemoterapi. Der er vist en beskedent absolut risikoreduktion for VTE, en øget blødningsrisiko og manglende effekt på overlevelsen ved tromboseprofylakse til uselektede cancerpatienter (63, 64). Primær tromboseprofylakse med LMH eller faktor-Xa-hæmmere anbefales derfor ikke rutinemæssigt til ambulante cancerpatienter (65, 66). Man har forsøgt at identificere ambulante cancerpatienter, der potentielt vil profitere af primær tromboseprofylakse uden at gevinsten modsvares af en øget blødningsrisiko. Til dette formål er Khorana-scoren udviklet. Khorana-scoren tildeler risikopoint efter cancertype, biokemiske værdier målt forud for behandlingsstart og patientspecifikke forhold (Tabel 9) (67).

Khorana-scoren er et valideret instrument til identifikation af patienter med lav, moderat eller høj risiko for VTE. I flere internationale retningslinjer anbefales at overveje tromboseprofylakse til ambulante patienter med moderat til høj tromboserisiko, svarende til Khorana-score ≥ 2 points, der skal opstarte systemisk antineoplastisk behandling (ESMO (47, 68), ITAC (69), ASCO (70), NCCN (71)).

Det anbefales, at tromboseprofylakse til disse patienter vurderes på individuel basis med fokus på bl.a. mobilisering, komorbiditet, blødningsrisiko, cancertype og tumorbyrde. Der er ikke tilstrækkelig dokumentation for at anbefale tromboseprofylakse til alle alene på baggrund af Khorana-score (72-74).

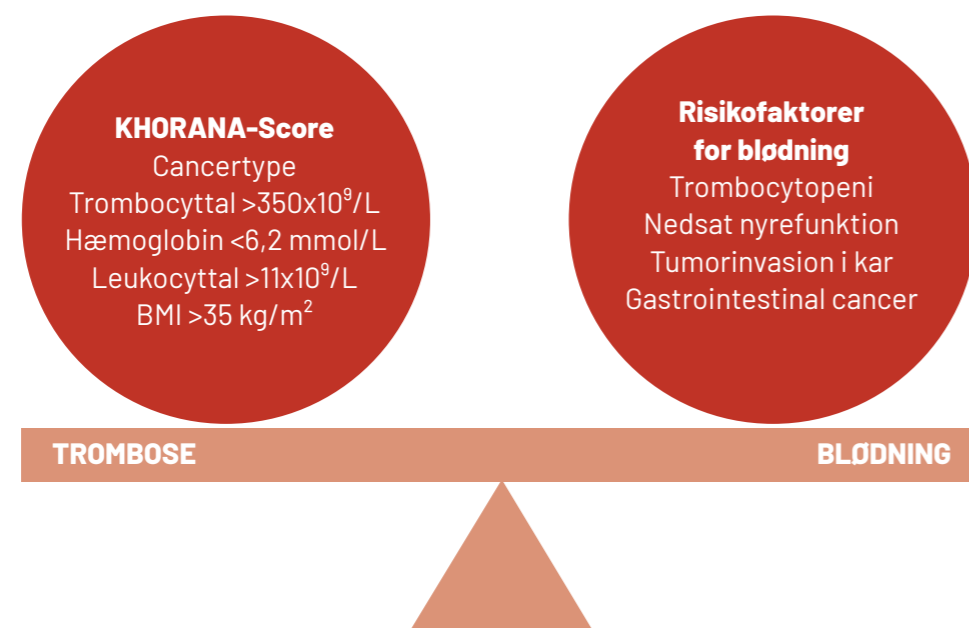
TABEL X: KLINISKE KARAKTERISTIKA

KLINISKE KARAKTERISTIKA	SCORE
Meget høj-risiko cancer (ventrikel, pancreas, primær cancer i hjernen)	2
Høj-risiko cancer (lunge, lymfom, gynækologisk, blære, testikel)	1
Trombocytal $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hæmoglobin $< 6,2 \text{ mmol/L}$ eller brug af erythropoieses-stimulerende farmaka	1
Leukocytter $> 11 \times 10^9/L$	1
BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Modificeret efter Khorana et al, Blood. 2008 (67).

5. Tromboseprofylakse

FIGUR 4: RISIKOFAKTORER FOR TROMBOSE OG BLØDNING



Se også tabel 9 vedr. Khorana-score. Andre faktorer som f.eks. mobilisering og komorbiditet kan også inddrages ved beslutning om tromboseprofylakse.

5.1.2 Patienter med myelomatose

Patienter med myelomatose har en høj risiko for VTE, der yderligere forøges ved behandling med de immunmodulerende farmaka thalidomid, lenalidomid og pomalidomid, særligt ved kombination med kemoterapi eller højdosis dexamethason (75). Internationale guidelines anbefaler derfor, at alle patienter med myelomatose, der indleder behandling med thalidomid eller lenalidomid opstarter tromboseprofylakse (60, 69, 70). I randomiserede studier, der undersøger LMH vs. acetylsalicylsyre (ASA) hos patienter med myelomatose i behandling med thalidomid (76) eller lenalidomid (77) er det vist, at der er sammenlignelig effekt af LMH og ASA, hvorfor præparatvalg er afhængig af øvrige risikofaktorer, hvilket også anbefales i internationale retningslinjer (60, 69, 70). En metaanalyse fra 2023 viser dog, at tromboseprofylakse med DOAK-præparater er forbundet med lavere forekomst af VTE end ASA uden at øge blødningsrisikoen (78), hvorfor International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) også angiver DOAK som en mulighed for tromboseprofylakse til denne patientgruppe (69).

5. Tromboseprofylakse

5.1.3 Patienter med aktiv cancer indlagt af medicinsk årsag

Patienter indlagt med akut medicinsk sygdom har øget risiko for tromboser, og denne risiko er yderligere forøget hos indlagte patienter med cancer (79). Behovet for tromboseprofylakse til uselekterede indlagte cancerpatienter er dog ikke undersøgt i randomiserede studier. Der foreligger tre placebo-kontrollerede randomiserede studier, hvor tromboseprofylakse har været anvendt til patienter indlagt med akutte medicinske sygdomme. Patienter med cancer udgjorde fra 5,1% til 15,4% (80-82). Studierne viste alle en signifikant effekt med færre tilfælde af VTE i grupperne, der modtog profylakse.

Patienter med aktiv cancer, der indlægges grundet akut medicinsk tilstand og er delvist immobiliserede, bør under indlæggelsen tilbydes tromboseprofylakse med LMH i profylaksedosis, medmindre der er kontraindikationer. Anbefalingen er i overensstemmelse med internationale guidelines (ESMO (47), ITAC (69), ASCO (70), NCCN (71), ASH (60)). Behandlingen bør som minimum opretholdes indtil udskrivelse.

5.1.4 Valg af tromboseprofylakse til medicinske cancerpatienter

I et studie publiceret i 2023 randomiserede man 671 ambulante patienter med cancer og tidligere VTE til tromboseprofylakse med enten et DOAK-præparat eller LMH (37). I løbet af seks måneders follow-up fandt man ingen forskel i forekomst af VTE eller alvorlig blødning. Resultatet af dette studie understøtter således brugen af DOAK som ligeværdig tromboseprofylakse hos cancerpatienter.

DOAK sammenlignet med LMH som tromboseprofylakse til indlagte patienter er kun undersøgt i kohorter af akut syge medicinske patienter, hvor 3-7 % havde cancer (83, 84). Der var i disse studier ingen forskel i tromboserisiko mellem LMH- og DOAK-grupperne men større blødningsrisiko ved behandling med faktor-Xa-hæmmere. I studierne fik faktor-Xa-hæmmer-grupperne dog tromboseprofylakse i 30-39 dage mod 6-14 dage i LMH-gruppen.

DOAK som profylakse til ambulante cancerpatienter er sammenlignet med placebo i få randomiserede studier. I AVERT-studiet blev 574 ambulante patienter med cancer, hvor der var planlagt opstart af kemoterapi, og hvor Khorana-score var ≥ 2 , randomiseret til tromboseprofylakse eller placebo i 180 dage (85). Tromboseprofylakse-gruppen blev behandlet med apixaban 2,5 mg x 2. I dette studie fandt man signifikant færre VTE-tilfælde i interventionsgruppen (4% mod 10%) og en numerisk men ikke signifikant øget blødningsrisiko, da alvorlige blødninger opstod hos 3,5% i apixaban-gruppen mod 1,8% i placebo-gruppen. I begge grupper gennemførte 84% behandling i hele studieperioden. I CASSINI-studiet blev 841 ambulante patienter med cancer i kemoterapi og Khorana-score ≥ 2 randomiseret til tromboseprofylakse med rivaroxaban 10 mg eller placebo (65). Behandlingstiden var 180 dage. I dette studie var der ikke signifikant forskel på

5. Tromboseprofylakse

forekomst af VTE eller VTE-relateret død i grupperne i løbet af 18 måneders follow-up, og kun få fik alvorlige blødninger. Dog gennemførte kun 50% i placebogruppen og 56% i rivaroxaban-gruppen behandlingen. Den gennemsnitlige behandlingstid i rivaroxaban-gruppen var kun 4,3 måneder, og 39% af tromboserne i rivaroxaban-gruppen opstod efter at patienten havde afbrudt behandlingen.

Det er derfor vanskeligt at fortolke resultaterne. Ser man kun på events i perioden, hvor patienterne var i behandling, fik 2,6% i rivaroxaban-gruppen en VTE mod 6,4% i placebogruppen.

Tromboseprofylakse med rivaroxaban eller apixaban til ambulante patienter med cancer vurderes derfor samlet set at være effektivt og ikke forbundet med stor blødningsrisiko, men som beskrevet i afsnittet ovenfor (Ambulante cancerpatienter) bør Khorana-scoren ikke stå alene.

Flere internationale guidelines anbefaler DOAK som tromboseprofylakse til ambulante og indlagte cancerpatienter (ITAC (69), ESMO (47), ASCO (70), ASH (60)). Ved indikation for tromboseprofylakse foretages valget mellem LMH og DOAK efter individuel vurdering, hvor bl.a. blødningsrisiko, leverfunktion, nyrefunktion (se særskilt afsnit om nedsat nyre- og leverfunktion) og patientens præferencer bør indgå.

For ambulante cancerpatienter bør behandlingen fortsætte, så længe tromboserisikoen vurderes at være moderat til høj dog under hensyntagen til blødningsrisikoen (Figur 4). For patienter med aktiv cancer indlagt af medicinsk årsag gives tromboseprofylakse som minimum indtil udskrivelse.

FAKTA

Den gennemsnitlige behandlingstid i rivaroxaban-gruppen var kun 4,3 måneder, og 39% af tromboserne i rivaroxaban-gruppen opstod efter at patienten var ophørt med tromboseprofylakse.



5. Tromboseprofylakse

TABEL 10: FORSLAG TIL MEDICINSK TROMBOSEPROFYLAKSE OG DOSIS (47, 86)

Præparat	Standard-profylakse dosering	Trombocytal	Nedsat nyrefunktion
Dalteparin	5000 IE x 1	> 50 x 10 ⁹ /l: 5000 IE 25-50 x 10 ⁹ /l: 5000 IE ved høj risiko for VTE < 25 x 10 ⁹ /l: Kontraindiceret	eGFR < 30 ml/min: 2500 IE
Tinzaparin	4500 IE x 1	> 50 x 10 ⁹ /l: 4500 IE 25-50 x 10 ⁹ /l: 4500 IE ved høj risiko for VTE < 25 x 10 ⁹ /l: Kontraindiceret	eGFR < 30 ml/min: 2500 IE
Rivaroxaban	10 mg x 1	> 50 x 10 ⁹ /l: 10 mg < 50 x 10 ⁹ /l: Kontraindiceret	eGFR < 15 ml/min: Kontraindiceret
Apixaban	2,5 mg x 2	> 50 x 10 ⁹ /l: 2,5 mg x 2 < 50 x 10 ⁹ /l: Kontraindiceret	eGFR < 15 ml/min: Kontraindiceret

TROMBOSEPROFYLAKSE

FAKTA

- » Alle cancerpatienter bør vurderes med hensyn til tromboserisiko.
- » Ved ændringer i kræftpatientens tilstand, indlæggelse eller behandlingsskift bør risikoen revurderes.
- » Indlagte cancerpatienter, der er immobiliserede, bør tilbydes tromboseprofylakse, fortrinsvis med LMH.
- » Tromboseprofylakse i form af LMH, rivaroxaban eller apixaban bør overvejes hos ambulante patienter med høj tromboserisiko (Khorana-score ≥ 2), der påbegynder systemisk antineoplastisk behandling.
- » Ambulante patienter med myelomatose, der behandles med kemoterapi, bør tilbydes tromboseprofylakse.

5. Tromboseprofylakse

5.4 Tromboseprofylakse ved cancerkirurgi

VTE er en hyppigt forekommende komplikation efter alle former for operative indgreb (87). Cancerkirurgi er forbundet med en fordobling af risikoen for postoperativ VTE sammenlignet med tilsvarende kirurgi for benigne sygdomme (88). I et prospektivt kohortestudie var VTE den hyppigste dødsårsag indenfor de første 30 dage efter cancerkirurgi (89). Postoperativ DVT indebærer risiko for udvikling af posttrombotisk syndrom eller LE, der kan medføre pludselig død (90). Anvendelse af tromboseprofylakse med LMH reducerer incidensen af postoperativ VTE med cirka 70 % (57). Perioperativ tromboseprofylakse anvendes på praktisk taget alle kirurgiske afdelinger i Danmark, men med forskelle med hensyn til valg af præparat, dosering, doseringstidspunkt og behandlingsvarighed (91).

Valg af tromboseprofylakse

LMH er det hyppigst anvendte præparat til tromboseprofylakse og er mindst lige så effektivt og sikkert som ufraktioneret heparin (UFH) (92). Der findes ingen undersøgelser, der sufficent har testet kliniske forskelle mellem de markedsførte typer LMH. Der er endnu sparsom evidens for anvendelse af DOAK som tromboseprofylakse til cancerpatienter efter operation. Således foreligger der kun tre studier med DOAK (rivaroxaban 10 mg x 1 og apixaban 2,5 mg x 2). I et RCT blev rivaroxaban sammenlignet med placebo som forlænget tromboseprofylakse til patienter, der gennemgik laparoskopisk resektion for colorektal-cancer. Studiet viste, at DOAK reducerede risikoen for postoperativ VTE fra 3.9 til 1.0%; (OR, 0.26; 95% CI, 0.07-0.94; p = 0.032) uden at øge blødningskomplikationerne (93). I et randomiseret studie af patienter, der gennemgik gynækologiske operationer (80% for malign sygdom), blev apixaban sammenlignet med LMH i forhold til blødning og VTE. Apixaban-gruppen blødte mindre end LMH-gruppen med samme incidens af VTE (94). I Valeria-studiet (95) blev rivaroxaban sammenlignet med enoxaparin hos patienter, der gennemgik gynækologiske canceroperationer. Af de 228 patienter inkluderet i studiet fandtes ingen forskel i forekomst af VTE eller blødning. Studiet blev dog stoppet før tid grundet lav inklusionsrate. I en metaanalyse af 2 randomiserede og 7 observationelle studier af hovedsageligt gynækologiske canceroperationer, var DOAK lige så effektiv som LMH og havde sammenlignelig risiko for blødningskomplikationer (96). ASCO og NCCN guidelines giver begge mulighed for anvendelse af DOAK (rivaroxaban 10 mg x 1 og apixaban 2,5 mg x 2) som alternativ til LMH til forlænget tromboseprofylakse efter cancerkirurgi, om end med en svag evidens.

To studier, som testede LMH efter cancerkirurgi, viste en bedre effekt af høj profylaksedosis vs. lav profylaksedosis uden en samtidig øgning i blødningskomplikationer (97, 98). 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 (97). Tilsvarende er enoxaparin 40 mg dagligt vist at være signifikant mere effektivt end 20 mg dagligt ved cancerkirurgi (98). Der findes ingen studier vedrørende den optimale dosering af tinzaparin ved cancerkirurgi, men man må formode, at 4500 IE x 1 dagligt er den bedste dosering ved cancerkirurgi.

5. Tromboseprofylakse

Operationstype

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 (kombineret endepunkt af symptomatisk DVT og UL-påvist asymptomatisk DVT på 8. postoperative dag) på 17,7% (95% konfidensinterval: 13,4-22,0%) (99). I et tilsvarende studie med patienter, der gennemgik laparoskopisk kolorektal cancer resektion i fast-track regi med DOAK (rivaroxaban) som forlænget tromboseprofylakse vs. placebo, var DOAK mere effektiv i forhold til symptomatisk VTE uden forskel i blødningsrisiko (93).

Doseringstidspunkt

Præoperativ opstart af tromboseprofylakse udgør den bedst dokumenterede praksis (87). Dette understøttes af ortopædkirurgiske studier, der viser, at tromboseprofylakse med LMH bør initieres fra 2 timer før operation til højst 6 timer efter operation (100). LMH administreres enten aftenen inden operation eller i halv profylaksedosis 2 timer præoperativt med gentagelse af halv dosis tromboseprofylakse 12 timer efter første dosis. Ved administration af fondaparinux opstartes tromboseprofylakse 6 timer postoperativt (101). Et systematisk review om præ- versus postoperativ opstart af tromboseprofylakse indikerede, at præoperativ start måske er mere effektiv, men behæftet med øget blødningsrisiko – dog var der ingen signifikant forskel på hverken trombose eller blødningskomplikationer (102). Guidelines for thoraxkirurgi fra 2022 og fra ASH 2021 anbefaler postoperativ opstart af tromboseprofylakse fremfor præoperativ opstart grundet manglende evidens for bedre effekt og potentielt øget blødningsrisiko (60, 103). Ved postoperativ opstart af tromboseprofylakse kan der være logistiske udfordringer mht. administrationen, da patienten ofte ligger på et opvågningsafsnit.

Kombination af UFH og graduerede kompressionsstrømper er ved abdominalkirurgi mere effektiv end UFH alene (90). Fra et teoretisk synspunkt er det sandsynligt, at den synergistiske effekt med kompressionsstrømper kan overføres til LMH og fondaparinux, men dette er ikke undersøgt.

5.4.1 Varighed af tromboseprofylakse

En fjerdedel af postoperativ symptomatisk VTE ved cancer optræder efter udskrivelsen og kræver genindlæggelse (104). Ifølge en prospektiv kohorteundersøgelse opstod 40% af postoperative VTE'er mindst 21 dage efter kirurgi (89). Der foreligger nu solid evidens for at tilbyde tromboseprofylakse med LMH i 4 uger efter større abdominal- og bækkenkirurgi, jvf. to metaanalyser (105, 106). Den første metaanalyse er et Cochrane review af 4 studier til evaluering af forlænget tromboseprofylakse (28 dage) med LMH til patienter, der gennemgik større abdominal kirurgi. Denne metaanalyse viste en signifikant reduktion af incidensen af såvel asymptomatiske som symptomatiske tromboser (106). Et systematisk review og meta-analyse af 7 randomiserede eller

5. Tromboseprofylakse

prospektive studier af forlænget tromboseprofylakse med LMH til patienter opereret for abdominal, gynækologisk eller urologisk cancer, viste ligeledes en signifikant reduktion af VTE-forekomsten ved forlænget postoperativ tromboseprofylakse (105). Der foreligger nu 2 randomiserede studier, der sammenligner 1 versus 4 ugers tromboseprofylakse med LMH eller DOAK efter laparoskopisk kolorektal cancerkirurgi og som viste, at forlænget tromboseprofylakse med LMH (107) eller DOAK (93) nedsatte risikoen signifikant for postoperativ VTE uden at øge blødningsrisikoen (107). Der er således også indikation for tromboseprofylakse med LMH i 28 dage til cancerpatienter, der gennemgår laparoskopiske indgreb.

I forbindelse med indførelse af fast-track regime og minimal invasiv kirurgisk teknik, er der i 2 observationelle studier set en meget lav forekomst af symptomatisk VTE ved behandling med LMH udelukkende under indlæggelsen (108, 109). Begge studier er dog uden brug af screening for VTE, og man må forvente en underrapportering af VTE-tilfælde, da mange er asymptomatiske.

Det er endnu uafklaret, om de nyere behandlingsmodaliteter i relation til anæstesi, postoperativ smertelindring, mobilisering og minimal invasiv kirurgi kan reducere incidensen af postoperative tromboser hos cancerpatienter, og dermed om disse patienter har behov for 28 dages tromboseprofylakse eller kan nøjes med tromboseprofylakse under indlæggelsen. Fremfor helt at ophøre med forlænget tromboseprofylakse anbefaler vi at anvende tromboseprofylakse efter udskrivelse bedømt efter individuel vurdering af risikofaktorer for VTE, herunder mobiliseringsgrad. Enhanced Recovery after Surgery Society anbefaler således fortsat forlænget tromboseprofylakse til cancerpatienter, da der ikke foreligger evidens for at fravige denne praksis (110).

FAKTA

Fremfor helt at ophøre med forlænget tromboseprofylakse anbefaler vi at anvende tromboseprofylakse efter udskrivelse bedømt efter individuel vurdering af risikofaktorer for VTE, herunder mobiliseringsgrad.



5. Tromboseprofylakse

FAKTA

- » *Tromboseprofylakse med LMH eller DOAK kan anvendes efter cancerkirurgi.*
- » *Efter større canceroperationer anbefales 28 dages tromboseprofylakse.*
- » *Tromboseprofylakse efter udskrivelse kan dog undlades, hvis den samlede risiko for VTE for den enkelte patient skønnes lav.*
- » *Postoperativ tromboseprofylakse med LMH gives i høj profylaksedosis.*
- » *Tromboseprofylakse med LMH kan opstartes både før og efter kirurgi afhængig af logistik og patientpræferencer.*
- » *Som udgangspunkt anbefales kompressionsstrømper i forbindelse med canceroperationer.*

5.4.2 Valg af tromboseprofylakse i relation til cancerkirurgi

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

LMH

- Dalteparin 2500 IE x 2 dagligt på operationsdagen (111), herefter 5000 IE x 1 dagligt ELLER
- Enoxaparin 20 mg x 2 dagligt på operationsdagen, herefter 40 mg x 1 dagligt ELLER
- Tinzaparin 3500 IE x 1 dagligt på operationsdagen, herefter 4500 IE x 1 dagligt

LMH gives 0-2 timer præoperativt og igen 12 timer senere.
LMH gives i kombination med kompressionsstrømper.

DOAK

- Apixaban 2,5 mg x 2 opstartes 12-24 timer efter operation
- Rivaroxaban 10 mg x 1 opstartes 6 timer efter operation

Postoperativ opstart kan anvendes, hvis dette er logistisk muligt.

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

6. Atypiske venetromboser

Atypiske venetromboser defineres som venøse tromboser udenfor det venøse kredsløb i underekstremiteterne og det pulmonale kredsløb. Hos cancerpatienter er det især splankniske tromboser og overekstremitetstromboser, der har klinisk betydning.

6.1 Overekstremitets DVT

Overekstremitets DVT (OE-DVT) hos cancerpatienter er oftest sekundære til CVK (der henvises til særskilt kapitel 9.2 herom) eller kompression af det venøse tilbageløb fra overekstremiteten grundet tumor eller metastase. Symptomerne er hævelse, ømhed, øget venetegning og evt. misfarvning. Diagnosen stilles som udgangspunkt med kompressions UL men kan også verificeres med CT-scanning. I fravær af randomiserede undersøgelser af OE-DVT, er behandlingsregimet ekstrapoleret fra behandling af underekstremitets DVT, dvs. behandling med DOAK eller LMH i 3-6 måneder (112, 113). Forlænget behandling kan overvejes, men er som udgangspunkt ikke indiceret ved CVK-relateret OE-DVT, hvis katetret er fjernet.

6.2 Splanchniske tromboser

Splanchniske tromboser (SPVT) er en fællesbetegnelse for trombose af en eller flere af de større abdominale vener. Hyppigst ses trombose i vena portae (40%), vena mesenterica (10%) eller vena splenica (8%). I 40% af tilfældene er der dog tale om multisegmentale tromboser (40%). SPVT hos cancerpatienter er ofte relateret til myeloproliferativ sygdom eller intraabdominal cancer (lever, gastro-intestinal eller pancreas). Cirka en tredjedel af SPVT hos cancerpatienter er asymptomatiske og findes tilfældigt ved CT-scanning udført af anden årsag (114). I de symptomatiske tilfælde er præsentationen meget varierende med forskellige intensiteter af abdominalsmerter, ofte ledsaget af kvalme, meteorisme, diarre eller gastrointestinal blødning (114).

Evidensen for håndtering af SPVT ved patienter med cancer er meget sparsom. Ved akut SPVT anbefaler ISTH og ASH, at der gives AK-behandling med DOAK eller LMH i mindst 3-6 måneder, alternativt ses patienten an uden AK-behandling (f.eks. ved asymptomatisk kronisk trombose). Forlænget behandling kan overvejes ved permanente stærke risikofaktorer (f.eks. myeloproliferativ neoplasie) eller Budd Chiaris syndrom (60, 114-116).

FAKTA

» *Atypiske venetromboser hos cancerpatienter behandles initialt som øvrig VTE under individuel hensyntagen til blødningsrisiko ved patientens cancersygdom, dog med meget sparsom evidens for langtidsbehandling.*

7. Recidiv af venøs tromboemboli under anti-koagulerende behandling

Sammenlignet med patienter uden cancer, har patienter med cancer minimum dobbelt så høj risiko for ny VTE trods AK-behandling (117). I de randomiserede studier, der sammenlignede DOAK og LMH ved CAT, var hyppigheden af recidiv VTE i opfølgningstiden (6-12 måneder) hhv. 5,4% og 8,1% blandt cancerpatienter behandlet med DOAK og LMH (38). Risikoen for recidiv synes størst i de første tre måneder efter index VTE (118, 119). Cancer-relaterede risikofaktorer for recidiv inkluderer nylig cancerdiagnose, metastatisk sygdom, cancertype (høj risiko: lungecancer; lav risiko: brystcancer) samt pågående kemoterapi (120). De vigtigste patient-relaterede risikofaktorer er alder < 65 år, kvindeligt køn og tidligere VTE (120). Der er udviklet og valideret risikoscores til identifikation af CAT-patienter med særlig høj recidivrisiko, men det er ikke undersøgt, hvorvidt en mere aggressiv antikoagulerende strategi er fordelagtig.

Recidiv af VTE hos cancerpatienter trods pågående AK-behandling er en negativ prognostisk markør. I to kohorter af 70 og 212 cancerpatienter med recidiv VTE på AK-behandling døde hhv. 51% og 27% i løbet af 3 måneders follow-up (118, 121).

7.1 Diagnostiske overvejelser

Diagnosen "recidiv VTE" er en belastning i et cancerforløb; det medfører ofte intensivering af AK-behandling, evt. øget forsigtighed i forhold til den videre antineoplastiske behandling og betydelig bekymring hos patienten. Det er derfor særligt vigtigt, at diagnosen er korrekt.

Ved systematisk re-scanning af patienter med lungeemboli eller DVT 3-12 måneder efter den primære diagnose vil omkring 50% have en grad af rest-trombose (121). Dette medfører, i kombination med behovet for statusskanninger samt den lave tærskel for at bestille en billeddiagnostisk undersøgelse 'obs lungeemboli/DVT' hos en cancerpatient med tidligere VTE, en ikke ubetydelig risiko for at mistolke en resttrombose som et recidiv. Ved mistanke om recidiv er det derfor vigtigt at sammenligne med den oprindelige billeddiagnostik. Herunder have in mente, at det samme event kan have en dynamisk billeddiagnostisk præsentation ved gentagne scanninger. Det anbefales ligeledes at inddrage D-dimers høje negative prædiktive værdi samt det konkrete kliniske billede i vurderingen.

7. Recidiv af venøs tromboemboli under anti-koagulerende behandling

7.2 Håndtering af recidiv

Den primære overvejelse ved recidiv af VTE trods AK-behandling er, hvorvidt recidivet kan forklares af suboptimal AK-behandling, dvs AK-behandling i for lav dosis, suboptimal compliance, nylig pausering, svær overvægt eller nedsat GI-absorption i forbindelse med diarré/opkastning eller systematisk administration af rivaroxaban uden samtidig fødeindtagelse. Hvis recidivet synes velforklaret af suboptimal AK-behandling, optimeres behandlingen (122). Hvis recidivet ikke kan forklares af suboptimal AK-behandling, må det anses som udtryk for behandlingssvigt, hyppigst grundet en højtrombogen cancersygdom, herunder den antineoplastiske behandling.

Ved recidiv/ny trombose i kombination med trombocytald hos patienter nyligt opstartet i LMH skal heparin-induceret trombocytopeni (HIT) overvejes og udelukkes. Der er kun få observationelle studier, der kan vejlede i den kliniske håndtering af VTE-recidiv under AK-behandling hos cancerpatienter, og anbefalingerne er derfor i overvejende grad baseret på ekspert-konsensus. I et mindre retrospektivt kohortestudie af 70 cancerpatienter med VTE-recidiv trods behandling med VKA (1/3) eller LMH (2/3) opgjorde man hyppigheden af events efter en protokolleret strategi for håndtering af AK-behandling (118). Patienter i VKA-behandling blev skiftet fra VKA til terapeutisk LMH, og patienter i terapeutisk LMH-behandling blev øget 20-25% i LMH-dosis (dvs. til terapeutisk eller supraterapeutisk dosering alt efter udgangspunktet) i minimum 4 uger. I den efterfølgende follow-up periode på 3 måneder fik 6 patienter fornyet VTE-recidiv, 3 på terapeutisk LMH og 3 på supraterapeutisk, og 3 patienter havde blødningskomplikationer, alle på terapeutisk LMH-behandling. I en prospektiv registerundersøgelse blev 212 cancerpatienter med VTE-recidiv behandlet "efter klinikerens valg" fulgt i 3 måneder med hensyn til bl.a. fornyet VTE-recidiv (121). Studiet fandt samme risiko for VTE-recidiv ved øget intensitet vs. uændret intensitet af AK-behandlingen. Hyppigheden af større blødning i kohorten var meget lav (1,4%). Samlet vurderes den begrænsede evidens at understøtte, at eskalering til supraterapeutisk LMH-behandling i 4-6 uger ikke øger blødningsrisikoen betydeligt, men effekten er usikker.

Foreslået håndtering af VTE-recidiv baseret på formodet årsag og aktuelle AK-behandling er angivet i figur 5, og er i overensstemmelse med internationale guidelines (60, 123). Den begrænsede evidens tillader dog en individualiseret håndtering, herunder at undlade præparatskift og dosis-eskalering, hvis hensynet til andre faktorer (f.eks. blødningsrisiko) vægter højere. Supraterapeutisk DOAK frarådes. Det samme gælder supraterapeutisk LMH ud over 6 uger.

7. Recidiv af venøs tromboemboli under anti-koagulerende behandling

7.3 Andre overvejelser ved recidiv af VTE

Yderligere udredning

Hvorvidt et recidiv af VTE skal give anledning til yderligere udredning vil altid være en individuel vurdering og bør i høj grad afhænge af, om udfaldet af udredningen forventes at få terapeutisk konsekvens. Udredning for progression i cancersygdommen kan overvejes. Udredning for trombofili anbefales som udgangspunkt ikke.

Vena cava filter

Der er ingen evidens, der understøtter supplering af AK-behandlingen med et vena cava inferior filter hos VTE patienter med eller uden cancer (123). Til gengæld ses en øget risiko for DVT og komplikationer relateret til filteret. Vena cava inferior filter vurderes derfor ikke at have en plads i håndteringen af VTE-recidiv hos cancerpatienter.

Monitorering af den antikoagulerende effekt

Der er ikke evidens, der understøtter anvendelsen af anti-Xa eller måling af plasmakoncentrationen af P-DOAK til vurdering, monitorering eller dosering af hhv. LMH og DOAK-behandling efter VTE-recidiv hos cancerpatienter. Rutinemæssig anvendelse frarådes derfor.

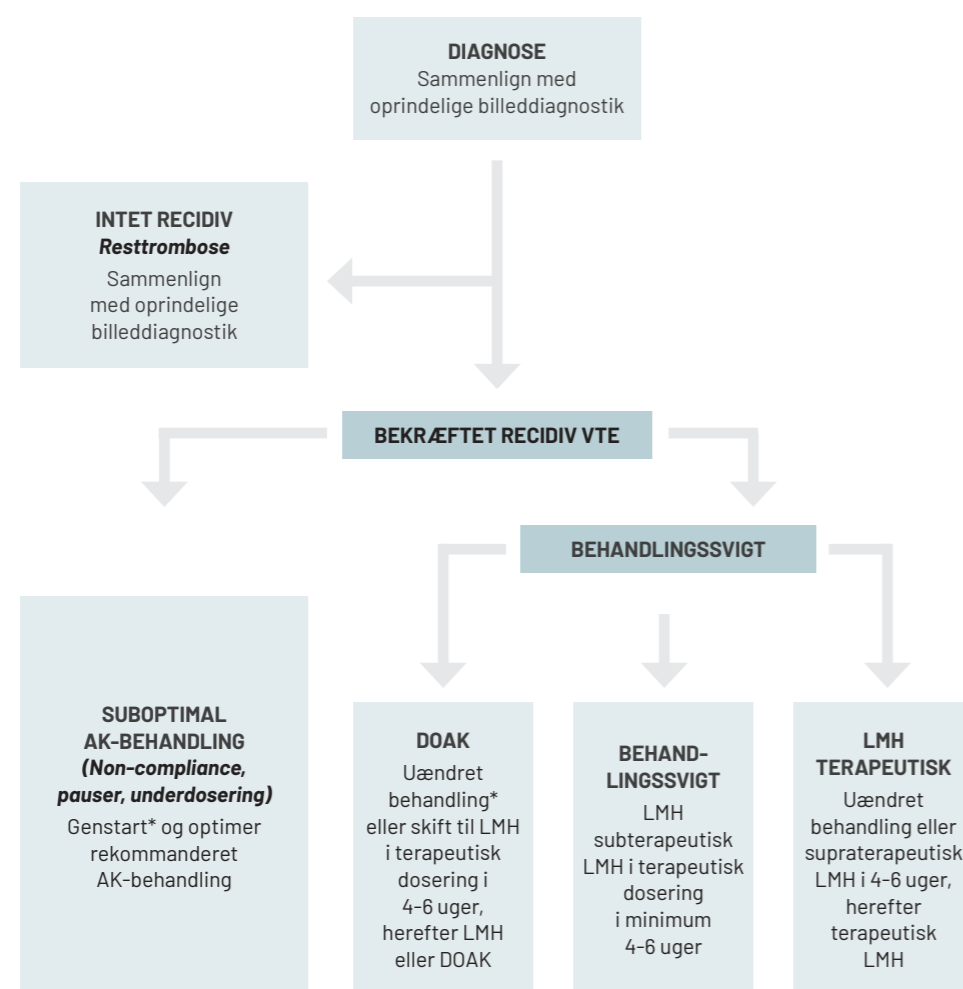
RECIDIV AF VENØS TROMBOEMBOLI UNDER ANTIKOAGULERENDE BEHANDLING

FAKTA

- » Det er vigtigt at skelne mellem resttrombose og VTE-recidiv ved hjælp af symptomer, billeddiagnostik og D-dimer.
- » Ved suboptimal AK-behandling, optimeres behandlingen.
- » Behandlingssvigt på korrekt doseret/administreret DOAK eller VKA: skift til terapeutisk LMH.
- » Behandlingssvigt på LMH: dosis af LMH kan øges med 20-25%. Supraterapeutisk dosering af LMH i > 6 uger frarådes.
- » Vena cava filter har ingen plads i håndteringen af recidiv VTE.
- » Recidiv af VTE hos cancerpatienter trods pågående AK-behandling er en negativ prognostisk markør.
- » Udredning for cancerprogression kan overvejes, hvis det vurderes at kunne få terapeutisk konsekvens.

7. Recidiv af venøs tromboemboli under anti-koagulerende behandling

FIGUR 5: FORESLÅET HÅNTERING AF RECIDIV AF VTE UNDER PÅGÅENDE ANTIKOAGULATIONSBEHANDLING HOS CANCERPATIENTER



* For DOAK-behandlede patienter: Håndteres som nyt VTE-event med DOAK initialt i "støddosis" (fx apixaban 10 mg x 2 dagligt i 1 uge eller rivaroxaban 15 mg x 2 i 3 uger) efterfulgt af vedligeholdelsesdosis.

** Definition af LMH-doseringer (fx dalteparin): Subterapeutisk ≤ 150 IE/kg, terapeutisk ca. 200 IE/kg, supraterapeutisk: terapeutisk + 20-25%

8. Cancerpatienter med øget blødningsrisiko

Cancerpatienter i AK-behandling har generelt højere risiko for blødning og trombose end patienter uden cancer (8, 124, 125). Blødning er den hyppigste og farligste bivirkning ved AK-behandling, hvorfor indikationen for behandlingen altid må vurderes individuelt og afvejes i forhold til den konkrete risiko for blødning. Hos nogle patienter med beskeden risiko for trombose og høj blødningsrisiko bør kortvarig eller ingen AK-behandling overvejes. Flere faktorer kan bidrage til øget blødningsrisiko, herunder nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion, trombocytopeni samt intrakraniell- eller slimhindenær lokalisering af tumor.

8.1 Trombocytopeni

Trombocytopeni er hyppigt forekommende hos cancerpatienter, og trombocytopeni beskytter ikke mod tromboter hos cancerpatienter. Derfor er samtidig trombocytopeni og trombose hyppigt ved både solide og hæmatologiske cancer (126). Trombocytopenien er oftest udløst af canceren eller den antineoplastiske behandling, men kan have andre årsager. Trombocytopenien kan vanskeliggøre AK-behandling, hvorfor trombocytopeniens årsag, varighed (forbigående eller permanent) og sværhedsgrad skal vurderes.

Nyopstået CAT 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 kontrol af trombocytal, potentielt flere gange ugentligt. Hos patienter med nydiagnosticeret VTE er anbefalingen som angivet nedenfor

Trombocytal $> 50 \times 10^9/l$

Anbefales fuld terapeutisk dosis DOAK eller LMH under hensyntagen til patientens øvrige karakteristika (f.eks. nyrefunktion). Såfremt patienten har tendens til fald i trombocytal under $50 \times 10^9/l$ (ofte i forbindelse med kemoterapi), foretrækkes LMH frem for DOAK.

Trombocytal $\geq 25 - 50 \times 10^9/l$

Anbefales behandling med LMH med dosisreduktion til 50% af den terapeutiske dosis. DOAK frarådes (EHA (86), ESMO (47)).

Ved livstruende nyopstået VTE anbefales i de første 30 dage 100% LMH-dosering og trombocyttransfusion til trombocytal $50 \times 10^9/l$

Trombocytal $< 25 \times 10^9/l$

Anbefales enten pausering af LMH og anvendelse af støttestrømper eller trombocyttransfusion til trombocytal $> 25 \times 10^9/l$, der tillader AK-behandling. (EHA (86), ESMO (47)). Ved nylig VTE (< 30 dage) anbefales 50% dosering af LMH samt trombocyttransfusion mhp. vedvarende trombocytal $> 25 \times 10^9/l$. Trombocytallet bør kontrolleres ofte.

8. Cancerpatienter med øget blødningsrisiko

Hos patienter med udbredt VTE, udtalt trombosetendens eller som er hospitaliserede, anbefales dog i de første 30 dage et behandlingsregime med fuld dosis LMH med samtidig trombocyttransfusion med henblik på vedvarende trombocyt $> 40-50 \times 10^9/l$ (47). Risikoen for re-trombose er dokumenteret højest i de første 30-45 dage efter CAT er påvist (8, 125). Indsættelse af temporært vena cava filter ved akut VTE og absolut kontraindikation mod AK-behandling eller ved progression af trombose under fuld AK-behandling anbefales i nogle guidelines (47, 69). Forfatterne af denne rapport anbefaler både generelt og ved trombocytopeni tilbageholdenhed med denne procedure, da risikoen for forværring af trombosen ofte er større end gevinsten ved anlæggelse af vena cava filter (123). For yderligere information se venligst kapitlet "Vena cava filter".

TABEL 11: FORHOLDSREGLER VED AK-BEHANDLING TIL CANCERPATIENTER MED TROMBOCYTOPENI

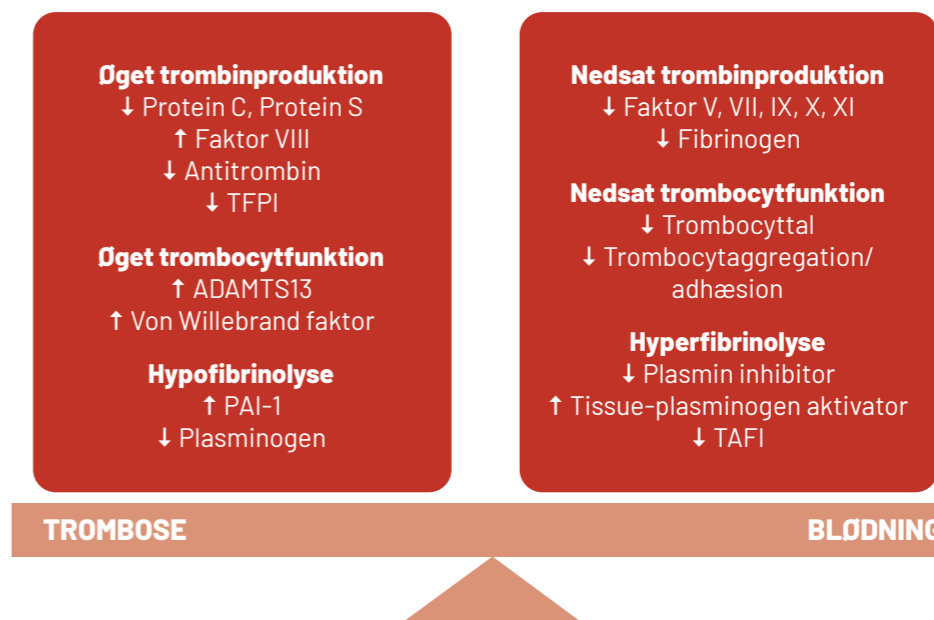
CANCERASSOCIERET VENØS TROMBOSE	
Trombocytal ($10^9/l$)	Håndtering
> 50	AK-behandling i fuld terapeutisk dosis (DOAK, LMH, VKA)
25-50	Dosisreduktion af LMH til 50% samt løbende kontrol af trombocytal.
< 25	AK-behandling frarådes. Ved nyopstået cancerassocieret trombose < 1 måned anbefales dog 50% dosering af LMH og trombocyttransfusion mhp. vedvarende trombocytal $> 25 \times 10^9/l$

8.2 Nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion medfører ændringer i det hæmostatiske system. Der opstår et 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 forskubbes mod blødning og/eller trombose (127).

8. Cancerpatienter med øget blødningsrisiko

FIGUR 6: HÆMOSTASEN HOS EN PATIENT MED NEDSAT LEVERFUNKTION



Modificeret efter (128). Tissue factor pathway inhibitor (TFPI), Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI)

Nedsat leverfunktion er ofte relateret til strukturelle leversygdomme (cirrhose, kronisk hepatitis, fedtlever) og kan derfor være forbundet med portal hypertention, trombocytopeni og øsofagusvaricer, der giver øget risiko for blødning. Samtidig har cirrhosepatienter en øget risiko for VTE (129), og risikoen aftager ikke med stigende INR eller tiltagende dekomenseret leversygdom (130). Det er således en udbredt misforståelse, af patienter med spontant forhøjet INR er 'naturligt antikoagulerede'. Monitoreringen af den antitrombotiske behandling hos leversvigtspatienter er vanskeliggjort af, at niveauerne af APTT og INR oftest er forhøjede, mens plasmakoncentration af heparin (niveauerne af Heparin lav molmasse(enz.;FXa);P) kan underestimeres, hvis patienten har lavt antitrombin (131).

I vurderingen af den optimale AK-behandling til en patient med nedsat leverfunktion bør leversygdommens sværhedsgrad vurderes (se Tabel 12). LMH er det foretrukne præparat til både behandling af cancerassocierede venøse tromboser og til VTE-profylakse hos patienter med betydeligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B og C se Tabel 12). DOAK kan anvendes, men erfaringerne med DOAK til patienter med cancer og nedsat leverfunktion er sparsomme.

8. Cancerpatienter med øget blødningsrisiko

TABEL 12: CHILD-PUGH SCORE

	LEVERSYGDOM SVÆRHEDSGRAD (CHILD-PUGH SCORE)		
	1 point	2 point	3 point
Billirubin (µmol/l)	< 34	34 - 51	>51
Albumin (g/l)	>35	28-35	<28
INR	<1,7	1,7 - 2,2	>2,2
Ascites	0	Let/moderat	Spændt/tappet
Encephalopati	0	I & II	III & IV

TABEL 13: FORHOLDSREGLER VED AK-BEHANDLING TIL PATIENTER MED NEDSAT LEVERFUNKTION

Child-Pugh score	LEVERSYGDOM SVÆRHEDSGRAD (CHILD-PUGH SCORE)		
	Child-Pugh Gruppe A (score 5-6)	Child-Pugh Gruppe B (score 7-9)	Child-Pugh Gruppe C (score 10-15)
LMH	Anvendes som vanligt	Anvendes som vanligt	Kontakt hepatolog
Apixaban	Anvendes som vanligt	Forsigtighed tilrådes	Kontraindiceret
Rivaroxaban	Anvendes som vanligt	Kontraindiceret	Kontraindiceret
Edoxaban	Anvendes som vanligt	Forsigtighed tilrådes	Kontraindiceret

Udarbejdet på baggrund af promedicin, cardio.dk samt Godtfredsen SJ 2023 (132) og Carlin S JTH 2024 (133).

Der foreligger ingen guidelines, der beskriver behandling af VTE hos cancerpatienter med nedsat leverfunktion, og der er begrænset litteratur om behandling af VTE ved leverinsufficiens i det hele taget. Anbefalingerne i denne retningslinje beror derfor på generelle retningslinjer vedrørende AK-behandling til leversyge patienter uden aktiv cancer.

Grundet manglen på evidens for behandling af CAT med betydeligt nedsat leverfunktion er det vigtigt, at patienten udredes og behandles i tæt samarbejde med gastroenterolog.

8. Cancerpatienter med øget blødningsrisiko

8.3 Nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion ses hyppigt hos cancerpatienter og er i sig selv en risikofaktor for blødning (134). Antikoagulerende behandling af patienter med nedsat nyrefunktion er således kompliceret af en øget risiko for såvel trombose som blødning samt af, at alle antikoagulantia fraset VKA udskilles via nyrerne i større eller mindre grad (135). Patienter med CAT og nedsat nyrefunktion kan behandles med LMH, faktor Xa-hæmmere eller VKA. Ved eGFR > 30 ml/min er faktor Xa-hæmmerne førstevalg.

DOAK: DOAK dosisreduceres ved nedsat nyrefunktion som beskrevet i Tabel 14. Evidensen for at anvende DOAK til patienter med cancer med eGFR < 30 ml/min er sparsom, da denne patientgruppe oftest er ekskluderet fra studier. Forfatterne af denne rapport finder det dog acceptabelt at anvende DOAK ved eGFR 15-29 ml/min som ved patienter uden aktiv cancer under hensyntagen til patientens blødningsrisiko.

LMH: LMH dosisreduceres ved nedsat nyrefunktion som beskrevet i Tabel 14. Da LMH udskilles renalt, kan der ved svært nedsat nyrefunktion opstå bioakkumulation (136), hvilket kan medføre øget blødningstendens ved standarddosering af LMH (134, 137, 138). Graden af akkumulation afhænger af det anvendte LMH, idet enoxaparin har større tendens til akkumulation end dalteparin og tinzaparin (139). Ved længerevarende anvendelse af LMH til patienter med eGFR < 30 ml/min anbefales dosisreduktion samt evt. plasmaheparin (Analyse = Heparin lav molmasse(enz.;FXa);P) monitorering, og da bioakkumulationen synes mest udtalt for enoxaparin, anbefales behandling med dalteparin eller tinzaparin (136). LMH akkumuleres yderst sjældent ved let nedsat nyrefunktion. Behandlingen bør dog ledsages af tæt kontrol af nyretallene og måling af plasmaheparin ved blødningskomplikationer. I profylaksedosis giver LMH sjældent øget blødningstendens og kan derfor oftest anvendes uanset graden af nyrepåvirkning (136).

TABEL 14: FORHOLDSREGLER VED AK-BEHANDLING TIL PATIENTER MED NEDSAT NYREFUNKTION

Præparat	NYREFUNKTION		
	eGFR 30-49 ml/min	eGFR < 30 ml/min	eGFR < 15 ml/min
LMH	Anvendes som vanligt	50% dosisreduktion*	50% dosisreduktion*
Apixaban	5 mg 2 gange dagligt	2,5 mg 2 gange dagligt	Kontraindiceret
Rivaroxaban	15-20 mg x 1 dagligt**	15 mg x 1	Kontraindiceret
Edoxaban	30 mg 1 gang dagligt	30 mg 1 gang dagligt	Kontraindiceret
VKA	Anvendes som vanligt	Anvendes som vanligt	Anvendes som vanligt

* Evt. måling af plasmakoncentration af heparin (analyse = Heparin lav molmasse(enz.;FXa);P) (dalværdi) mhp at udelukke bioakkumulation, **ved behandling med rivaroxaban til patienter med eGFR 15-49 ml/min anbefales 15 mg ved atrieflimren og 15-20 mg ved VTE

9. Særlige kliniske problemstillinger

9.1 Incidentel venøs tromboemboli

Incidentel VTE defineres som tilfældigt fund af LE, DVT eller anden trombose ved billeddiagnostisk undersøgelse, der ikke er udført på klinisk mistanke om VTE (140). Hyppigheden af incidentel LE hos patienter med cancer var i en meta-analyse af 12 studier på 3.4 % (141). Blandt VTE-tilfælde hos patienter med cancer, er cirka 30-50% incidentelle (47). I en europæisk kohorte af omkring 700 patienter med aktiv cancer og incidentel LE, var risikoen for VTE-recidiv indenfor 12 måneder af primær event 6% (n = 41), hyppigst i form af ny LE (142). Størstedelen af VTE-recidiv skete trods relevant AK-behandling, omkring halvdelen af recidiverne var symptomatiske, og risikoen for recidiv var uafhængig af primær LE lokaliseringen (subsegmental vs. segmental/lobær/central)(142). Risikoen for VTE-recidiv hos patienter med incidentel VTE er lavere end ved symptomatisk VTE, men risikoen for større blødning under AK-behandling er fundet numerisk højere, mens mortaliteten er ens (140).

9.1.1 Diagnostik

Hvis skanningen vurderes at være med tilstrækkelig diagnostisk kvalitet eller viser emboli i truncus pulmonalis, lobære, segmentære eller multiple subsegmentale lungearterier anbefales ingen yderligere diagnostik (143, 144). Hvis der blot ses isoleret subsegmental LE anbefales grundig gennemgang af skanningsbillederne for at udelukke artefakt og sikre diagnosen, og hvis man overvejer at undlade behandling bør der suppleres med ultralyd af underekstremiteterne for at sandsynliggøre diagnosen. Hos patienter med incidentel iliofemoral DVT fundet tilfældigt på CT-scanning, kan eventuelt suppleres med ultralyd af pelvis og underekstremiteterne, såfremt trombeudbredelsen ønskes vurderet (143).

For beskrivelse af udredning og behandling af incidentel splanknisk trombose (trombose i portalvene, vena porta, vena mesenterica, vena lienalis eller vena hepatica) henvises til afsnittet "Atypiske venetromboser".

9.1.2 Behandling

Incidentel VTE hos cancerpatienter bør som udgangspunkt håndteres med AK-behandling i 6 måneder. Herefter tages stilling til patientens risiko for recidiv af VTE (47, 60, 145, 146). I den initiale fase anvendes som udgangspunkt samme doseringsregime som ved symptomatisk VTE. Opstart direkte i vedligeholdelsesdosis vurderes dog acceptabelt hos patienter med diskret trombosebyrde og øget blødningsrisiko.

En meta-analyse fandt en numerisk højere risiko for 'major bleeding events' indenfor 6 måneders AK-behandling for incidentel VTE end symptomatisk VTE hos patienter med cancer (140). Dette baseres dog blot på 3 studier og en samlet incidens for major blødning

9. Særlige kliniske problemstillinger

på 5.3% ved incidentel VTE vs. 3.6% ved symptomatisk VTE (140). Hos patienter med høj risiko for blødning og LE i én enkelt subsegmental arterie uden samtidig DVT, samt hos patienter med distal DVT, kan man derfor overveje kortere behandlingsvarighed, f.eks. 3 måneder og ved meget høj blødningsrisiko kan man overveje observation alene (47, 60, 140).

Som udgangspunkt anbefales ophør af AK-behandlingen 6 måneder efter incidentel VTE, men evidensen er sparsom. Forlænget AK-behandling efter incidentel VTE reducerer risikoen for recidiv VTE (147), men da AK-behandling er behæftet med blødningsrisiko, anbefales forlænget behandling ikke rutinemæssigt efter førstegangs incidentel VTE. Et dansk studie (PEACE) forventes initieret i 2026 mhp. at undersøge nytte og risiko ved +/- AK-behandling til patienter med subsegmental, incidentel lungeemboli.

SÆRLIGE KLINISKE PROBLEMSTILLINGER

- » *Op mod halvdelen af alle tilfælde af cancer-associeret VTE er incidentelle.*
- » *Ved enkelt subsegmental LE anbefales grundig gennemgang af skanningsbillederne med henblik på at sikre diagnosen samt evt. ultralyd af underekstremiteterne.*
- » *Incidentel VTE hos patienter med cancer bør som udgangspunkt behandles med AK-behandling i 6 måneder. Forlænget behandling anbefales som udgangspunkt ikke.*
- » *Hos patienter med høj risiko for blødning og LE i én enkelt subsegmental arterie uden samtidig DVT eller patienter med distal DVT alene, kan behandlingsvarighed afkortes til 3 måneder og ved meget høj blødningsrisiko kan man overveje at undlade AK-behandling.*

FAKTA

9. Særlige kliniske problemstillinger

9.2 Kateterrelateret trombose

Centralt venekateter (CVK) anvendes hyppigt i forbindelse med behandling af cancer, men CVK øger risikoen for trombose. Incidensen af CVK-associeret trombose (CRT) i overekstremitetsvenerne er 6-15% hos patienter med cancer, men kun 5% af tilfældene er symptomatiske (148-150). Hovedparten af CRT opstår indenfor 3 måneder efter CVK-anlæggelsen, og omkring halvdelen opstår indenfor 15 dage (148, 151, 152). Risikofaktorer for CRT er beskrevet i Tabel 15 (152-159).

TABEL 15: RISIKOFAKTORER

KATETER-RELATEREDE RISIKOFAKTORER	<ul style="list-style-type: none"> - Mange luminae - Stor diameter - Lang kateterlængde - Indsat i femorale vener - Perifer CVK (eksempelvis PICC line)
PATIENT-RELATEREDE RISIKOFAKTORER	<ul style="list-style-type: none"> - Lang tid med CVK - Tidligere VTE - BMI >30 - Stigende alder

Ved klinisk mistanke om CRT anbefales ultralydsundersøgelse. Kontrastvenografi eller CT-venografi anvendes kun ved normal ultralyd men stor klinisk mistanke. Måling af D-dimer kan ikke anvendes til at udelukke CRT hos patienter med cancer og frarådes derfor (160, 161).

Ved hel eller delvis kateterokklusion viser nogle studier muligheden for genopretning af kateterfunktion ved instillation af lokal trombolyse, men grundet øget risiko for blødning kan lokal intraluminal trombolyse som udgangspunkt ikke anbefales (162-164).

Ved trombosering af dybe vener anbefales LMH eller DOAK i terapeutisk dosering (47). Evidensen for DOAK til behandling af CRT er sparsom og baseret på mindre studier, men vurderes at være et acceptabelt alternativ til LMH (165). Især i tilfælde hvor CVK fjernes efter konstatering af CRT, vurderes DOAK at være et ligeværdigt alternativt til LMH hos patienter med cancer. Et mindre prospektivt studie uden kontrolgruppe undersøgte 70 patienter og fandt god effekt af rivaroxaban med bevaret CVK-funktion hos alle patienter efter 12 uger, men også 1 tilfælde af fatal LE og 12 % blødningskomplikationer (47, 166). Såfremt DOAK vælges til behandling af VTE anbefales som udgangspunkt terapeutisk

9. Særlige kliniske problemstillinger

dosis. Det debatteres fortsat, hvornår det er mest hensigtsmæssigt at fjerne et CVK efter diagnostik af CRT. Det anbefales at lade CVK'et sidde trods CRT, hvis der fortsat er brug for det, hvis det fungerer, er korrekt placeret og ikke er inficeret (167, 168). Ved kontraindikationer mod AK-behandling anbefales det at fjerne CVK'et i tilfælde af CRT (47). Et mindre studie af 77 cancerpatienter med CVK, viste at det er lige så sikkert at fjerne kateteret indenfor de første 2 døgn efter debut af VTE, som at fjerne det mere end 2 døgn (gennemsnit 94 dage) efter debut af VTE (169). Hvis der vurderes at være høj risiko for LE (f.eks. store pendulerende trombemasser ved kateteret), kan man dog overveje at vente med at fjerne kateteret, indtil der er givet flere dages AK behandling (155). Hvis CVK'et er blevet fjernet, er 3 måneders behandling tilstrækkeligt (155). Varigheden af AK-behandling, hvis kateteret ikke er blevet fjernet, er omdiskuteret, men en amerikansk guideline anbefaler, at behandlingen fortsættes så længe CVK'et er in situ (168), dog mindst 3 måneder totalt.

Et Cochrane review evaluerede effekt og sikkerhed ved tromboseprofylakse til 2.823 cancerpatienter med CVK (170). Studierne i reviewet var heterogene med hensyn til patientalder (både børn og voksne), cancertype, -stadium, og -behandling, samt typen af tromboseprofylakse (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. I den nyeste guideline fra ESMO beskrives det samme som ovenstående, samt at der ikke er overlevelsesgevinst ved profylaktisk AK-behandling, hvorfor generel tromboseprofylakse mod CRT ikke anbefales (47). Hvorvidt patienter med cancer, som tidligere har haft CRT eller anden trombose og skal have lagt CVK, bør have sekundær tromboseprofylakse, er ikke klart beskrevet i guidelines, men et nyt review finder, at tromboseprofylakse kan overvejes til patienter med en højere risiko for CRT (171), og hertil kan man eventuelt anvende Comparison of Methods for Thromboembolic Risk Assessment with Clinical Perceptions and Awareness in Real Life Patients-Cancer Associated Thrombosis (COMPASS-CAT) RAM modellen (172).

CVK er en af de stærkeste risikofaktorer for VTE hos børn med cancer, og symptomatisk CRT opstår hos 2.6-36.7% af børn med CVK (173). Evidensen for håndtering af CRT hos børn med cancer og CVK er sparsom, se også kapitel 9.4 om håndtering af børn med CAT (174).

FAKTA

Konklusivt fandtes lav til moderat evidens for at anvende profylaktisk LMH til cancerpatienter med CVK for at forebygge trombose.

9. Særlige kliniske problemstillinger

FAKTA

- » Ved CVK-relateret DVT anbefales generelt, at CVK'et forbliver in situ og ikke seponeres, så længe der er behov for CVK'et og så længe det fungerer med fravær af infektionsmistanke.
- » Ved CVK-relateret trombose anbefales LMH eller DOAK i terapeutisk dosis, så længe CVK'et er in situ, dog mindst 3 måneder, uanset om kateteret fjernes eller ej.
- » Der er ikke evidens for at tilbyde cancerpatienter med CVK profylaktisk antikoagulerende behandling for at forebygge kateter-relateret trombose.
- » Det anbefales ikke at screene for asymptomatisk overekstremitets VTE hos patienter med cancer og CVK.

9.3 Tumortrombe

Ved tumortrombe forstås en direkte indvækst af organiserede cancerceller i blodkar, og ikke en kartrombe i klassisk forstand. Tilstanden er hyppigst rapporteret ved renalcellecarcinom, hepatocellulært carcinom, pancreas- og lungecancer. Oftest opdages tumortromber tilfældigt på CT-skanning. Ultralydsskanning er mindre egnet til at stille diagnosen, og bedste diskrimination til at vurdere om der er tale om tumortrombe alene, VTE eller en blanding af disse fås ved kontrastholdig CT- eller MR-skanning. Tumortromber er oftest lokaliseret i vena cava inferior, vena portae, vena hepatica, andre splanknisk og abdominale vener eller pulmonale kar, men kan forekomme i alle karstrukturer samt hjertet. Tumortrombe er forbundet med dårlig prognose, men i forhold til emboliseringsrisiko er denne dog formentlig lavere, hvis tromben udelukkende består af organiserede tumorceller, fremfor en blandingstrombose af tumorceller og almindelig venøs trombose (175).

Evidensen for AK-behandling ved tumortrombe er sparsom og baseret på mindre retrospektive studier. Det teoretiske mål med AK-behandling er at undgå udvikling af blandingstrombose og embolisering, hvorimod regression af tumortromben ikke forventes. I en observationel opgørelse af 153 patienter med tumortrombe, hvor 27%

9. Særlige kliniske problemstillinger

fik AK-behandling, var der 12% i hele gruppen, der udviklede VTE 6 måneder efter diagnosen, og bemærkelsesværdigt var der en større andel i gruppen med AK-behandling, der udviklede VTE – et fund, der potentielt kan være delvist forklaret af confounding-by-indication. Studiet viste ingen forskel i overlevelse (176). Et andet retrospektivt studie (n = 86) viste ligeledes en øget risiko for VTE blandt patienter med tumortrombe sammenlignet med patienter med samme cancertype uden tumortrombe (justeret HR: 6.61; 95% CI: 3.18-13.73). AK-behandling ved tumortrombe var associeret med en 44% nedsat risiko for VTE, men risikoen for alvorlig blødning var forhøjet til 33% sammenlignet med 12% hos dem, der ikke fik AK-behandling (177).

I et nyligt arbejde, hvor litteraturen er gennemgået, konkluderes det, at det skal vurderes individuelt, om patienter med isoleret tumortrombe (uden VTE) blot skal observeres eller om disse patienter skal tilbydes profylaktisk AK-behandling med LMH eller DOAK (175). Med i denne vurdering indgår bl.a. patientens overordnede blødningsrisiko samt cancerspecifikke prognose. Hos patienter med tumortrombe, der fjernes totalt ved definitiv cancerkirurgi (f.eks. abdominal- eller urogenitalcancer), overvejes tromboseprofylakse i op til 4 uger postoperativt og evt. længere tid ved manglende radikalitet. Patienter med samtidig tumortrombe og VTE behandles som anført under kapitlet "Behandling af VTE", hvor der som for øvrige indikationer for AK-behandling tages højde for patient- og behandlingsrelaterede risikofaktorer.

FAKTA

- » Tumortrombe (indvækst af cancer i kar) kan forekomme isoleret eller sammen med VTE.
- » Risikoen for VTE er øget hos patienter med tumortrombe.
- » AK-behandling kan medføre øget risiko for alvorlig blødning hos patienter med tumortrombe.
- » Isoleret tumortrombe kan enten observeres, evt. ved CT-scanning, eller der kan opstartes AK-behandling, hvor målet er at minimere risikoen for udvikling af blandingstrombose og embolisering, hvorimod selve tumortromben ikke påvirkes.
- » Tumortrombe og samtidig VTE behandles som VTE i øvrigt og CVK.

9. Særlige kliniske problemstillinger

9.4 Børn med cancer-associeret trombose

9.4.1 Incidens og mortalitet

Hyppigheden af VTE hos børn med cancer er i prospektive og populationsbaserede studier fundet til 0.8-3.8% (178-180). I reviews beskrives der dog for børn med leukæmi incidenser på 5-70% alt efter om asymptomatisk VTE også er inkluderet (181, 182). Risikoen for VTE er højere ved hæmatologisk cancer end solide tumorer, højere for børn ældre end 10 år end yngre børn, samt højere hos børn med CVK (178, 181, 183). VTE hos børn med cancer er forbundet med øget mortalitet (179, 181, 184).

9.4.2 Behandling

LMH er 1. valg til behandling af VTE hos børn med cancer jf. CHEST, BSH og ISTH, men rapportens forfattere vurderer, at behandling med DOAK formentlig er acceptabel til VTE hos børn med cancer (185-187). CHEST og BSH anbefaler LMH dosis-justeret efter peak plasma heparinkoncentration (analyse = Heparin lav molmasse(enz.;FXa);P) målt 4-6 timer efter LMH-administration til et terapeutisk område på 0.5-1.0 10³IU/L (185, 188, 189). Set i lyset af den forhøjede risiko for blødning ved cancer, bør dosisøgning alene på baggrund af anti-Xa målinger dog nøje opvejes mod blødningsrisikoen. Der er sparsom viden om dag-til-dag variationen på anti-Xa målingen samt uklarhed i litteraturen om, hvilket assay der ligger til grund for anbefalingen om et niveau på 0.5-1.0 10³IU/L. På denne baggrund anbefales, at analyseresultatet for plasma heparinkoncentration tolkes med forsigtighed.

Hvorvidt DOAK kan sidestilles med LMH til cancer-associeret trombose hos børn er uafklaret (181, 190). Rivaroxaban og dabigatran er i de randomiserede EINSTEIN Junior og DIVERSITY studier, fundet non-inferiore til LMH ift. forebyggelse af recidiv VTE hos børn og unge (Tabel 11)(190, 191). Et retrospektivt studie på 16 børn med cancer og VTE, behandlet med rivaroxaban fandt, at 3 fik VTE recidiv og 1 fik større blødning (192).

Præparatvalg og dosis til behandling af VTE hos børn med cancer, anbefales drøftet i samråd med pædiater og koagulationsspecialist. Varigheden af AK-behandling hos børn med cancer og VTE er mindst 3 måneder, og længere tid ved bl.a. forsat aktiv cancer (185, 186, 191). Det er ikke påvist, at generel VTE profylakse til børn med cancer er gavnligt (187). Asymptomatisk VTE hos børn med cancer bør behandles på samme måde som symptomatisk VTE (186). Dog kan man ved VTE, som er relateret til CVK, overveje at afstå fra AK-behandling og monitorere patienten, samt opstarte AK-behandling, hvis trombosen progredierer eller patienten bliver symptomatisk (186).

Vedrørende CVK-relateret trombose, se venligst også afsnit 9.2 ('Kateterrelaterede trombose').

9. Særlige kliniske problemstillinger

TABEL 16: OVERSIGT OVER STUDIER HVOR DOAK ER ANVENDT TIL PÆDIATRISKE CANCERPATIENTER

STUDIE	EINSTEIN JUNIOR (191)	REAL-WORLD DATA (192)	DIVERSITY (190)
DOAK præparat (antal patienter)	Rivaroxaban (n=40)	Rivaroxaban (n=16)	Dabigatran (n=18)
Cancertype	Hæmatologisk (n=25) Solid tumor (n=15)	Hæmatologisk (n=9) Solid tumor (n=7)	N/A (aktiv eller tidligere cancer, n=18)
Alder	N/A	Median=14 (IQR: 11.3-15.8), range: 7.5-17	N/A
Risikofaktorer	CVK (n=22) Kemoterapi (n=33) Asparaginase (n=11) Immobilisering (n=1)	CVK (n=16)	N/A
Outcome	Recurrent VTE (n=0) Major bleeding (n=0) Mortality (n=1)	Major bleeding (n=1) Recurrent VTE (n=3)	N/A

CVK: Centralt vene kateter, IQR: interquartile range, N/A: not available, VTE: venøs tromboemboli

FAKTA

Man kan ved VTE, som er relateret til CVK, overveje at afstå fra AK-behandling og monitorere patienten, samt opstarte AK-behandling, hvis trombosen progredierer eller patienten bliver symptomatisk.



10. 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 (193).

Der er en veldokumenteret sammenhæng mellem forekomst af atrieflimren og cancer (194). Udover højere forekomst af velkendte risikofaktorer for atrieflimren (f.eks. diabetes og høj alder) ses specifikt blandt cancerpatienter en række andre forhold, som bidrager til øget risiko for udvikling af atrieflimren, herunder kemoterapi, inflammation, direkte effekt ved hjertenære tumorer (f.eks. lunge- og brystcancer) og paraneoplastiske mekanismer (195-197). Cancerpatienter har høj forekomst af postoperativ atrieflimren, som især ses efter hjertenære operationer som lungeresektion, hvor atrieflimren ses hos 10-40% af patienterne og er associeret med længerevarende indlæggelse og øget mortalitet (198, 199). Patienter, der både har cancer og atrieflimren, har øget risiko for kardiovaskulære events, død og blødning (193), og studier har også vist, at blødning under AK-behandling kan demaskere en cancersygdom (200).

10.1 Vurdering af trombose- og blødningsrisiko

Behandling af atrieflimren hos cancerpatienter er ofte udfordrende, da patienterne sammenlignet med patienter uden cancer har højere risiko for både blødning og trombose. Ved atrieflimren hos en cancerpatient uden andre indikationer for AK-behandling kan man forsøge at estimere risikoen for tromboemboli og blødning ved CHA2DS2-VA og HAS-BLED score (111, 201). Det er dog vigtigt at erkende, at disse scoringssystemer ikke er validerede til cancerpatienter, og at de underestimerer risikoen for både tromboemboli og blødning hos patienter med cancer (202-204), hvorfor de ikke bør stå alene. Det er særligt vigtigt at være opmærksom på, at der hos cancerpatienter kan være specifikke forhold (som ikke indgår i HAS-BLED score: <https://www.mdcalc.com/calc/807/has-bleed-score-major-bleeding-risk>), som taler imod opstart af AK-behandling, herunder forventet kort restlevetid, blødningstendens/risiko f.eks. relateret til svær trombocytopeni, hæmatologisk sygdom eller specifikke metastaser, f.eks. intrakranielt. De europæiske cardio-onkologiske guidelines (111) nævner muligheden for anvendelse af HAS-BLED score, hvorimod de endnu nyere generelle guidelines for håndtering af atrieflimren (193) ikke fremhæver HAS-BLED og i stedet understreger, at der ved vurdering af blødningsrisiko primært bør være fokus på modificerbare risikofaktorer (dysreguleret hypertension, høj alkoholindtagelse, behandling med pladehæmmer eller NSAID etc) og potentielt modificerbare risikofaktorer (trombocytopeni, nedsat nyrefunktion mv), som også opsummeret i den kardiologiske nationale behandlingsvejledning (205).

Indikationen for AK-behandling vurderes på baggrund af CHA2DS2-VA scoren (193, 205), idet AK-behandling er indiceret ved CHA2DS2-VA score ≥ 2 , og også kan overvejes ved

10. Atrieflimren

CHA2DS2-VA score 1 (111). CHA2DS2-VA scoren beregnes som anført på nbv.cardio.dk/af (205) og omfatter hjertesvigt, hypertension, alder, diabetes mellitus, tidligere apopleksi/transitorisk cerebralt infarkt/perifer emboli og vaskulær sygdom (perifer arteriel insufficiens, tidligere myokardieinfarkt). CHA2DS2-VA scoren inkluderer ikke cancer, selvom det er velkendt, at cancer og flere kemoterapeutika øger risikoen for tromboemboli (195, 206). De nyeste europæiske guidelines for håndtering af atrieflimren anbefaler, at man i tillæg til CHA2DS2-VA score inkluderer andre kendte risikofaktorer, herunder cancer, når man vurderer den trombo-emboliske risiko (193).

10.2 Antikoagulerende behandling ved atrieflimren hos patienter med cancer

I forhold til valg af AK-behandling er DOAK førstevalg, sekundært LMH. Det er vist, at det er svært at opretholde en acceptabel kvalitet af VKA-behandling hos cancerpatienter (TTI typisk blot ca. 50%), og VKA resulterer i betydeligt flere blødningskomplikationer end hos patienter uden cancer (207). Udfordringerne ved VKA-behandling er især veldokumenterede hos cancerpatienter med VTE, men ses også ved behandling af atrieflimren (208, 209). Hjertemagnyl har ingen plads i behandling af atrieflimren uanset om patienten har cancer eller ej.

Blandt ikke-cancerpatienter med atrieflimren er fordelene ved DOAK veldokumenterede, herunder er behandlingen mere praktisk, og den er forbundet med lavere risiko for intrakranielle blødninger sammenlignet med VKA (210), hvilket er medvirkende til, at DOAK anbefales til hovedparten af ikke-kræft patienter med atrieflimren (193). Cancerpatienter var ikke inkluderet i de store fase III studier af DOAK ved atrieflimren, men en metaanalyse af de 759 cancerpatienter, som var med i fase III studierne på VTE, fandt, at DOAK var mindst lige så effektiv og sikker som VKA (211), og dette var også konklusionen i et systematisk review (212).

Når DOAK-behandling vælges til cancerpatienter, skal man være opmærksom på forhold, som kan udfordre behandlingen. Dette er beskrevet i detaljer i kapitlet "Behandling af VTE". Særligt er det vigtigt at være opmærksom på patienternes nyrefunktion og komedicinering, da visse antineoplastiske farmaka kan interagere med DOAK (49). Det er på cat-app.dk nemt at få vejledning, når der hos cancerpatienter i antineoplastisk behandling skal vælges mellem DOAK og LMH. Cat-app.dk er primært udviklet mhp cancerpatienter med VTE, men vurderingen af mulige farmakokinetiske interaktioner gælder uanset indikationen for AK-behandling.

Baseret på evidensen fra studier af DOAK vs LMH til cancerpatienter med VTE har LMH været anvendt i terapeutisk dosering til patienter med atrieflimren og aktiv cancer, om end erfaringsgrundlaget er beskedent (111). LMH er aldrig undersøgt som forebyggende behandling af iskæmisk stroke ved atrieflimren – hverken hos patienter med eller uden

10. Atrieflimren

cancer – og LMH (f.eks. dalteparin 150 IE/kg) bør derfor kun anvendes i særlige tilfælde, når behandling med andre antikoagulantia ikke er hensigtsmæssig (nylig blødning, svær trombocytopeni etc.), eller når en mere styrbar AK-behandling er ønskværdig i en periode med behov for hyppige invasive indgreb (biopsi, pleuracentese mv).

Udvalgte patienter med høj risiko for tromboemboli og tungtvejende kontraindikationer mod AK-behandling kan under hensyntagen til sygdomsstatus og restlevetid drøftes med kardiologisk afdeling med henblik på mulighed for indsættelse af okkluder i venstre aurikel (111).

Håndtering af AK-behandling til patienter med atrieflimren indgår i de cardio-onkologiske ESC guidelines, der også giver vejledning i håndtering af antiarytmisk og frekvenskontrollerende behandling (111).

FAKTA

Udvalgte patienter med høj risiko for tromboemboli og tungtvejende kontraindikationer mod AK-behandling kan under hensyntagen til sygdomsstatus og restlevetid drøftes med kardiologisk afdeling med henblik på mulighed for indsættelse af okkluder i venstre aurikel.



10. Atrieflimren

AK-BEHANDLING TIL PATIENTER MED CANCER OG ATRIEFLIMREN

- » Overordnet vurderes trombooserisiko, blødningsrisiko, mulige farmakologiske interaktioner og patientens præferencer.
- » Ved atrieflimren kan risikoen for henholdsvis tromboemboli og blødning vurderes med scoringssystemerne CHA₂DS₂-VA og evt HAS-BLED, men disse må aldrig stå alene hos cancerpatienter, som oftest 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 DOAK oftest være det bedste valg, men det er vigtigt at være opmærksom på nyrefunktion, potentielle lægemiddelinteraktioner og øget blødningsrisiko ved gastrointestinal og urothelial cancer.
- » Cancerpatienter, som behandles med antikoagulantia, bør – særligt efter nyopstart eller ændring af AK-behandling – følges tæt, idet der afhængigt af cancertype og behandlingsvalg bør være fokus på komplikationer, lever-, nyre- og trombocytal samt risiko for interaktioner med bl.a. antineoplastika og svampemidler (213).
- » Hos udvalgte patienter med høj risiko for tromboemboli og kontraindikationer mod AK-behandling kan indsættelse af okkluder i venstre aurikel være en mulighed.
- » cat-app.dk tilbyder vejledning ved overvejelser om opstart af DOAK vs. LMH til patienter med cancer.

FAKTA

11. Liste over relevante VTE/CAT guidelines

Selskab	Årstal	Titel	Reference
ISTH	2014	International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11: 56-70.	(214)
ACCP	2016	Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report CHEST 2016; 149(2):315-352	(215)
SSC ISTH	2018	Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH Journal of Thrombosis and Haemostasis, 16: 1891-1894	(216)
ESC	2019	2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart. 2020 Jan 21;41(4): 543-603.	(217)
ACCP	2021	Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report CHEST 2021; 160(6):e545-e608	(218)
ASH	2021	American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv. 2021 Feb 23;5(4):927-974.	(60)
ESC	2022	2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022 Nov 1;43(41):4229-4361	(111)

11. Liste over relevante VTE/CAT guidelines

ITAC	2022	International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. Lancet Oncol 2022; 23: e334-47	(69)
ESMO	2023	Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline Ann Oncol. 2023 May;34(5):452-467	(47)
ASCO	2023	Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Guideline Update J Clin Oncol. 2023 Jun 1;41(16):3063-3071	(70)
NCCN	2024	Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology J Natl Compr Canc Netw 2024 Sep;22(7):483-506.	(219)
Medicinrådet	2022	Behandling af venøse tromboembolier hos cancerpatienter	(1)
DCS	2023	Lungeemboli og dyb vene trombose	(29)

Forkortelser:

ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis
 ACCP = American College of Clinical Pharmacy
 SCC = Scientific and Standardization Committee
 ESC = European Society of Cardiology
 ASH = American Society of Hematology
 ITAC = International Initiative on Thrombosis and Cancer
 ESMO = European Society for Medical Oncology
 ASCO = American Society of Clinical Oncology
 NCCN = National Comprehensive Cancer Network
 DCS = Dansk Cardiologisk Selskab

12. Referencer

1. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af venøs tromboembolisme hos patienter med kræft - version 1.2 2024 [Available from: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger-og-laegemiddelrekommandationer/behandling-af-venose-tromboembolier-hos-kræftpatienter>].
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;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. *European journal of cancer.* 2012;48(4):586-93.
4. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122(10):1712-23.
5. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *European journal of cancer.* 2013;49(6):1404-13.
6. Falanga A, Schieppati F, Russo L. Pathophysiology 1. Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. *Cancer Treat Res.* 2019;179:11-36.
7. Pavlovic D, Nificorovic D, Markovic M, Papic D. Cancer-Associated Thrombosis: Epidemiology, Pathophysiological Mechanisms, Treatment, and Risk Assessment. *Clin Med Insights Oncol.* 2023;17:11795549231220297.
8. Ording AG, Nielsen PB, Skjoth F, Overvad TF, Noble S, Lash TL, et al. Risk of recurrent cancer-associated venous thromboembolism: A Danish nationwide cohort study. *Int J Cardiol.* 2023;390:131271.
9. Grover SP, Hisada YM, Kasthuri RS, Reeves BN, Mackman N. Cancer Therapy-Associated Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(4):1291-305.
10. Ma Z, Sun X, Zhang Y, Li H, Sun D, An Z, et al. Risk of Thromboembolic Events in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Thromb Haemost.* 2022;122(10):1757-66.
11. 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;299(8):914-24.
12. Crobach MJT, Anijs RJS, Braekkan SK, Severinsen MT, Hammerstrom J, Skille H, et al. Survival after cancer-related venous thrombosis: the Scandinavian Thrombosis and Cancer Study. *Blood Adv.* 2023;7(15):4072-9.
13. Mahajan A, Brunson A, Adesina O, Keegan THM, Wun T. The incidence of cancer-associated thrombosis is increasing over time. *Blood Adv.* 2022;6(1):307-20.
14. Seaman S, Nelson A, Noble S. Cancer-associated thrombosis, low-molecular-weight heparin, and the patient experience: a qualitative study. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:453-61.
15. Noble SJ, 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;19(3):197-201.
16. Noble S, Prout H, Nelson A. Patients' Experiences of Living with CANcer-associated thrombosis: the PELICAN study. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:337-45.
17. 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. *The New England journal of medicine.* 1998;338(17):1169-73.
18. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *The New England journal of medicine.* 1992;327(16):1128-33.
19. 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;135(4):666-72.
20. 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;149(5):323-33.
21. 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;70(7):311-7.
22. 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;2(6):884-9.
23. 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;9(1):79-84.
24. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *The New England journal of medicine.* 2015;373(8):697-704.
25. 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. *The Lancet Oncology.* 2016;17(2):193-9.
26. Holt MI, Knudsen ST, Andersen BS, Grove EL. [Detection of occult cancer in patients with idiopathic venous thrombosis]. *Ugeskr Laeger.* 2015;177(29).
27. Patel SS, Tao D, McMurry HS, Shatzel JJ. Screening for occult cancer after unprovoked venous thromboembolism: Assessing the current literature and future directions. *Eur J Haematol.* 2023;110(1):24-31.
28. Robertson L, Broderick C, Yeoh SE, Stansby G. Effect of testing for cancer on cancer- or venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD010837.
29. Dansk Kardiologisk Selskab; NBV, Kap.12. Lungeemboli og dyb venetrombose [Available from: <https://nbv.cardio.dk/lungeemboli>].
30. Poulsen MH, Kumler T, Lamberts MK, Ruhlmann CH, Grove EL. Direct oral anticoagulants for the treatment of cancer-associated thrombosis. *Ugeskr Laeger.* 2024;186(42).
31. Lee AYY, 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;314(7):677-86.
32. 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. *The New England journal of medicine.* 2003;349(2):146-53.
33. 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). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2018;36(20):2017-23.
34. 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. *The New England journal of medicine.* 2018;378(7):615-24.
35. McBane RD, 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.* 2020;18(2):411-21.
36. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Munoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *The New England journal of medicine.* 2020;382(17):1599-607.
37. Schrag D, Uno H, Rosovsky R, Rutherford C, Sanfilippo K, Villano JL, et al. Direct Oral Anticoagulants vs Low-Molecular-Weight Heparin and Recurrent VTE in Patients With Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329(22):1924-33.
38. Frere C, Farge D, Schrag D, Prata PH, Connors JM. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):69.
39. Agnelli G, Munoz A, Franco L, Mahe I, Brenner B, Connors JM, et al. Apixaban and Dalteparin for

12. Referencer

- the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Different Sites of Cancer. *Thromb Haemost.* 2022;122(5):796-807.
40. Kim JH, Yoo C, Seo S, Jeong JH, Ryoo BY, Kim KP, et al. A Phase II Study to Compare the Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants versus Subcutaneous Dalteparin for Cancer-Associated Venous Thromboembolism in Patients with Advanced Upper Gastrointestinal, Hepatobiliary and Pancreatic Cancer: PRIORITY. *Cancers (Basel).* 2022;14(3).
 41. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FJ, 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;118(8):1439-49.
 42. Zwicker JI, Karp Leaf R, Carrier M. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2016;14(9):1736-40.
 43. Yang J, He Z, Li M, Hong T, Ouyang T. Risk of intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulation versus low molecular weight heparin in the treatment of brain tumor-associated venous thromboembolism: A meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2023;32(8):107243.
 44. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, Coletti E, Neuberger D, Weber GM, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. *Blood.* 2015;126(4):494-9.
 45. Giustozzi M, Proietti G, Becattini C, Roila F, Agnelli G, Mandala M. ICH in primary or metastatic brain cancer patients with or without anticoagulant treatment: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2022;6(16):4873-83.
 46. Leader A, Wilcox JA, Zwicker JI. How I treat acute venous thromboembolism in patients with brain tumors. *Blood.* 2024;144(17):1781-90.
 47. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziapas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2023;34(5):452-67.
 48. Verso M, Munoz A, Bauersachs R, Huisman MV, Mandala M, Vescovo G, et al. Effects of concomitant administration of anticancer agents and apixaban or dalteparin on recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *European journal of cancer.* 2021;148:371-81.
 49. Hellfritsch M, Henriksen JN, Holt MI, Grove EL. Drug-Drug Interactions in the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism with Direct Oral Anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* 2024;50(3):489-98.
 50. van Hylckama Vlieg MAM, Nasserinejad K, Visser C, Bramer WM, Ashrani AA, Bosson JL, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant therapy in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2023;64:102194.
 51. Parks AL. Anticoagulation at the end of life: whether, when, and how to treat. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024;2024(1):348-54.
 52. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *The New England journal of medicine.* 2013;368(8):699-708.
 53. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *The New England journal of medicine.* 2017;376(13):1211-22.
 54. Mahe I, Carrier M, Mayeur D, Chidiac J, Vicaut E, Falvo N, et al. Extended Reduced-Dose Apixaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *The New England journal of medicine.* 2025;392(14):1363-73.
 55. McBane RD, 2nd, Loprinzi CL, Zemla T, Tafur A, Sanfilippo K, Liu JJ, et al. Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients. *The EVE trial.* *J Thromb Haemost.* 2024;22(6):1704-14.
 56. 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;140 Suppl 1:S132-41.
 57. 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;313(16):1627-35.
 58. Group PS. 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;112(3):416-22.
 59. 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;133(21):2018-29.
 60. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021;5(4):927-74.
 61. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Ay C, et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(6):1246-9.
 62. Grove ELC, T.D.; Rasmussen, M.S.; Fenger-Eriksen, C.; Nielsen, J.D.; Perioperativ Regulering af Antitrombotisk Behandling: Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase; 2023 [Available from: https://www.dsth.dk/wp-content/uploads/2024/08/Retningslinje_prab_2023.pdf].
 63. Osataphan S, Patell R, Chiasakul T, Khorana AA, Zwicker JI. Extended thromboprophylaxis for medically ill patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2021;5(8):2055-62.
 64. Rutjes AW, Porreca E, Candeloro M, Valeriani E, Di Nisio M. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):CD008500.
 65. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *The New England journal of medicine.* 2019;380(8):720-8.
 66. Schunemann HJ, Ventresca M, Crowther M, Briel M, Zhou Q, Noble S, et al. Evaluating prophylactic heparin in ambulatory patients with solid tumours: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020;7(10):e746-e55.
 67. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-7.
 68. Khorana AA, Mackman N, Falanga A, Pabinger I, Noble S, Ageno W, et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):11.
 69. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *The Lancet Oncology.* 2022;23(7):e334-e47.
 70. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2023;41(16):3063-71.
 71. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Elshoury A, Fanikos J, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(10):1181-201.
 72. Overvad TF, Ording AG, Nielsen PB, Skjoth F, Albertsen IE, Noble S, et al. Validation of the Khorana score for predicting venous thromboembolism in 40 218 patients with cancer initiating chemotherapy. *Blood Adv.* 2022;6(10):2967-76.
 73. Overvad TF, Skjoth F, Piazza G, Noble S, Ording AG, Larsen TB, et al. The Khorana score and venous and arterial thrombosis in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A Danish cohort study. *J Thromb Haemost.* 2022;20(12):2921-9.
 74. Vladic N, Englisch C, Berger JM, Moik F, Berghoff AS, Preusser M, et al. Validation of risk assessment models for venous thromboembolism in patients with cancer receiving systemic therapies. *Blood Adv.* 2025;9(13):3340-9.
 75. 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;22(2):414-23.

12. Referencer

76. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(8):986-93.
77. 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;119(4):933-9; quiz 1093.
78. Costa TA, Felix N, Costa BA, Godoi A, Nogueira A, Rossi A. Direct oral anticoagulants versus aspirin for primary thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma undergoing outpatient therapy: A systematic review and updated meta-analysis. *Br J Haematol*. 2023;203(3):395-403.
79. Lyman GH, Culakova E, Poniewierski MS, Kuderer NM. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res*. 2018;164 Suppl 1:S112-S8.
80. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski 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;332(7537):325-9.
81. 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;110(7):874-9.
82. 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*. *The New England journal of medicine*. 1999;341(11):793-800.
83. Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *The New England journal of medicine*. 2013;368(6):513-23.
84. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2011;365(23):2167-77.
85. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;380(8):711-9.
86. Falanga A, Leader A, Ambaglio C, Bagoly Z, Castaman G, Elalamy I, et al. EHA Guidelines on Management of Antithrombotic Treatments in Thrombocytopenic Patients With Cancer. *Hemasphere*. 2022;6(8):e750.
87. 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;133(6 Suppl):381S-453S.
88. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003;90(3):446-55.
89. 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;243(1):89-95.
90. 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;93(2):236-41.
91. 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;170(11):947-51.
92. 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(6):CD009447.
93. Becattini C, Pace U, Pirozzi F, Donini A, Avruscio G, Rondelli F, et al. Rivaroxaban vs placebo for extended antithrombotic prophylaxis after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Blood*. 2022;140(8):900-8.

12. Referencer

94. Guntupalli SR, Brennecke A, Behbakht K, Tayebnejad A, Breed CA, Babayan LM, et al. Safety and Efficacy of Apixaban vs Enoxaparin for Preventing Postoperative Venous Thromboembolism in Women Undergoing Surgery for Gynecologic Malignant Neoplasm: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e207410.
95. Longo de Oliveira ALM, de Oliveira Pereira RF, Agati LB, Ribeiro CM, Kawamura Suguiura GY, Cioni CH, et al. Rivaroxaban Versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis After major Gynecological Cancer Surgery: The VALERIA Trial : Venous thromboembolism prophylaxis after gynecological pelvic cancer surgery with Rivaroxaban versus enoxaparin (VALERIA trial). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221132556.
96. Zhou H, Ye LL, Zhou JT, Ma FX, Ma JJ, Zhang JH. Direct oral anticoagulants (DOACs) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for extended thromboprophylaxis following major abdominal/pelvic cancer-related surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2024;38(3):1131-8.
97. 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;82(4):496-501.
98. 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;161(9):663-8.
99. 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;100(1):e35-8.
100. 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;161(16):1952-60.
101. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M, investigators P. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg*. 2005;92(10):1212-20.
102. McAlpine K, Breau RH, Werlang P, Carrier M, Le Gal G, Fergusson DA, et al. Timing of Perioperative Pharmacologic Thromboprophylaxis Initiation and its Effect on Venous Thromboembolism and Bleeding Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Surg*. 2021;233(5):619-31 e14.
103. Shargall Y, Wiercioch W, Brunelli A, Murthy S, Hofstetter W, Lin J, et al. Joint 2022 European Society of Thoracic Surgeons and The American Association for Thoracic Surgery guidelines for the prevention of cancer-associated venous thromboembolism in thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;165(3):794-824 e6.
104. Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. *Arch Surg*. 1992;127(3):310-3.
105. 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;23(5):1422-30.
106. Felder S, Rasmussen MS, King R, Sklow B, Kwaan M, Madoff R, et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD004318.
107. 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;259(4):665-9.
108. Baastrup NN, Buch AK, Gundestrup AK, Olsen ASF, Kleif J, Al-Najami I, et al. The incidence of venous thromboembolism after curative colon cancer surgery within an enhanced recovery after surgery programme. *Thromb Res*. 2024;237:46-51.
109. 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;81(5):599-605.
110. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal

12. Referencer

- Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019;43(3):659-95.
111. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361.
 112. Bosch FTM, Nisio MD, Buller HR, van Es N. Diagnostic and Therapeutic Management of Upper Extremity Deep Vein Thrombosis. *J Clin Med.* 2020;9(7).
 113. Nielsen JD, Hermann TS. [Deep vein thrombosis in the upper extremities focusing on Paget-Schrotter syndrome]. *Ugeskr Laeger.* 2025;187(11).
 114. Cohen O, Caiano LM, Levy-Mendelovich S. Cancer-associated splanchnic vein thrombosis: Clinical implications and management considerations. *Thromb Res.* 2024;234:75-85.
 115. Candeloro M, Valeriani E, Monreal M, Ageno W, Riva N, Lopez-Reyes R, et al. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: an individual patient data meta-analysis. *Blood Adv.* 2022;6(15):4516-23.
 116. Di Nisio M, Valeriani E, Riva N, Schulman S, Beyer-Westendorf J, Ageno W. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: ISTH SSC Subcommittee Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1562-8.
 117. Romualdi E, Ageno W. Management of recurrent venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res.* 2016;140 Suppl 1:S128-31.
 118. 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;7(5):760-5.
 119. Cohen AT, Creeper KJ, Alikhan R, Er C, Connors JM, Huisman MV, et al. Early Time Courses of Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding during Apixaban or Dalteparin Therapy for Patients with Cancer. *Thromb Haemost.* 2024;124(7):676-83.
 120. Menapace LA, McCrae KR, Khorana AA. Predictors of recurrent venous thromboembolism and bleeding on anticoagulation. *Thromb Res.* 2016;140 Suppl 1:S93-8.
 121. 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;13(6):1010-8.
 122. Swan D, Turner R, Grove EL, Schulman S, Thachil J. Direct oral anticoagulant failure in patients with venous thromboembolism-why and what next? *J Thromb Haemost.* 2025;23(6):1774-86.
 123. Carrier M, Khorana AA, Zwicker J, Noble S, Lee AY, Subcommittee on H, et al. 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;11(9):1760-5.
 124. Moik F, Colling M, Mahe I, Jara-Palomares L, Pabinger I, Ay C. Extended anticoagulation treatment for cancer-associated thrombosis-Rates of recurrence and bleeding beyond 6 months: A systematic review. *J Thromb Haemost.* 2022;20(3):619-34.
 125. Verso M, Agnelli G, Munoz A, Connors JM, Sanchez O, Huisman M, et al. Recurrent venous thromboembolism and major bleeding in patients with localised, locally advanced or metastatic cancer: an analysis of the Caravaggio study. *European journal of cancer.* 2022;165:136-45.
 126. Hsu C, Patell R, Zwicker JI. The prevalence of thrombocytopenia in patients with acute cancer-associated thrombosis. *Blood Adv.* 2023;7(17):4721-7.
 127. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *The New England journal of medicine.* 2011;365(2):147-56.
 128. Ballestri S, Capitelli M, Fontana MC, Arioli D, Romagnoli E, Graziosi C, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Liver Disease in the Era of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Global Epidemic: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020;37(5):1910-32.
 129. Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G, Paternoster M, Graziano V, Petitto M, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2017;117(1):139-48.
 130. 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;137(5):1145-9.
 131. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2022;76(5):1151-84.
 132. Godtfredsen SJ, Kragholm KH, Pareek M. Atrial fibrillation in patients with liver disease: Recent advances. *Kardiol Pol.* 2023;81(10):950-9.
 133. Carlin S, Cuker A, Gatt A, Gendron N, Hernandez-Gea V, Meijer K, et al. Anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism and portal vein thrombosis in cirrhosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2024;22(9):2653-69.
 134. 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;4(9):1950-6.
 135. Jones A, Swan D, Lisman T, Barnes GD, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease: current status and future perspectives. *J Thromb Haemost.* 2024;22(2):323-36.
 136. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S.
 137. Hughes S, Szeki I, Nash MJ, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients-the practical aspects. *Clin Kidney J.* 2014;7(5):442-9.
 138. 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;144(9):673-84.
 139. Crowther M, Lim W. Low molecular weight heparin and bleeding in patients with chronic renal failure. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13(5):409-13.
 140. Caiano L, Carrier M, Marshall A, Young AM, Ageno W, Delluc A, et al. Outcomes among patients with cancer and incidental or symptomatic venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2468-79.
 141. Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Incidental pulmonary embolism in oncologic patients-a systematic review and meta-analysis. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2021;29(3):1293-302.
 142. Kraaijpoel N, Bleker SM, Meyer G, Mahe I, Munoz A, Bertoletti L, et al. Treatment and Long-Term Clinical Outcomes of Incidental Pulmonary Embolism in Patients With Cancer: An International Prospective Cohort Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2019;37(20):1713-20.
 143. Di Nisio M, Lee AY, Carrier M, Liebman HA, Khorana AA, Subcommittee on H, et al. Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(5):880-3.
 144. Klok FA, Huisman MV. Management of incidental pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2017;49(6).
 145. Mulder FI, Di Nisio M, Ay C, Carrier M, Bosch FTM, Segers A, et al. Clinical implications of incidental venous thromboembolism in cancer patients. *Eur Respir J.* 2020;55(2).
 146. Soff GA. Cancer-Associated Thrombosis: Management of a Patient With an Isolated Calf Deep Vein Thrombosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2024;42(5):494-9.
 147. Yamashita Y, Morimoto T, Muraoka N, Shioyama W, Chatani R, Shibata T, et al. Rivaroxaban for 18 Months Versus 6 Months in Patients With Cancer and Acute Low-Risk Pulmonary Embolism: An Open-Label, Multicenter, Randomized Clinical Trial (ONCO PE Trial). *Circulation.* 2025;151(9):589-600.
 148. 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;9(1):e8-12.
 149. 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;382(9889):311-25.

12. Referencer

12. Referencer

150. Kamphuisen PW, Lee AY. Catheter-related thrombosis: lifeline or a pain in the neck? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:638-44.
151. Linnemann B, Lindhoff-Last E. Risk factors, management and primary prevention of thrombotic complications related to the use of central venous catheters. *Vasa*. 2012;41(5):319-32.
152. 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;9(2):312-9.
153. Citla Sridhar D, Abou-Ismael MY, Ahuja SP. Central venous catheter-related thrombosis in children and adults. *Thromb Res*. 2020;187:103-12.
154. Debourdeau P, Espie M, Chevret S, Gligorov J, Elias A, Dupre PF, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of central venous catheter-related thromboembolism in breast cancer patients: the CAVECCAS study. *Cancer Med*. 2017;6(11):2732-44.
155. Linnemann B. Management of complications related to central venous catheters in cancer patients: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(3):382-94.
156. 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;52(9):e162-93.
157. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(10):1357-70.
158. Wang P, Soh KL, Ying Y, Liu Y, Huang X, Huang J. Risk of VTE associated with PORTs and PICCs in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2022;213:34-42.
159. Yue J, Zhang Y, Xu F, Mi A, Zhou Q, Chen B, et al. A clinical study of peripherally inserted central catheter-related venous thromboembolism in patients with hematological malignancies. *Sci Rep*. 2022;12(1):9871.
160. Liu W, He L, Zeng W, Yue L, Wei J, Zeng S, et al. D-dimer level for ruling out peripherally inserted central catheter-associated upper extremity deep vein thrombosis and superficial vein thrombosis. *Nurs Open*. 2022;9(6):2899-907.
161. Liu W, He L, Zhou J, Zeng W, Zeng S, Gong Z. Different diagnostic strategies using D-dimer for peripherally inserted central catheter-related upper extremity deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2023;11(3):565-72.
162. Baskin JL, Pui CH, Reiss U, Wilimas JA, Metzger ML, Ribeiro RC, et al. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. *Lancet*. 2009;374(9684):159-69.
163. Elias A, Debourdeau P, Espitia O, Sevestre MA, Girard P, Mahe I, et al. Central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients: Diagnosis and therapeutic management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2024;117(1):72-83.
164. 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;12(8):951-5.
165. Wang TF, Kou R, Carrier M, Delluc A. Management of catheter-related upper extremity deep vein thrombosis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2024;22(3):749-64.
166. Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, Rodger M, Tagalakis V, Louzada M, et al. A prospective study of Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (Catheter 2). *Thromb Res*. 2018;162:88-92.
167. 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;11(1):71-80.
168. 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;141(2 Suppl):e419S-e96S.
169. 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;51(1):108-13.
170. Akl EA, Ramly EP, Kahale LA, Yosuíco VE, Barba M, Sperati F, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10):CD006468.
171. Abdel-Razeq H, Al-Jaghbeer MJ. Primary Thromboprophylaxis for the Prevention of Venous Thromboembolism in Cancer Patients with Central Venous Catheters: A Literature Review. *J Clin Med*. 2024;13(6).
172. Spyropoulos AC, Eldredge JB, Anand LN, Zhang M, Qiu M, Nourabadi S, et al. External Validation of a Venous Thromboembolic Risk Score for Cancer Outpatients with Solid Tumors: The COMPASS-CAT Venous Thromboembolism Risk Assessment Model. *The oncologist*. 2020;25(7):e1083-e90.
173. Ko RH, Thornburg CD. Venous Thromboembolism in Children with Cancer and Blood Disorders. *Front Pediatr*. 2017;5:12.
174. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandao LR, Capman T, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2(22):3292-316.
175. Tathireddy H, Rice D, Martens K, Shivakumar S, Shatzel J. Breaking down tumor thrombus: Current strategies for medical management. *Thromb Res*. 2023;230:144-51.
176. Marcoux C, Ghamdi SA, Manos D, Keating M-M, Shivakumar SP. Natural history of tumor thrombus: a single-centre retrospective study. *Blood*. 2019;134:2430.
177. Kaptein FHJ, van der Hulle T, Braken SJE, van Gennep EJ, Buijs JT, Burgmans MC, et al. Prevalence, Treatment, and Prognosis of Tumor Thrombi in Renal Cell Carcinoma. *JACC CardioOncol*. 2022;4(4):522-31.
178. Dhariwal N, Gollamudi VRM, Sangeetha KP, Parambil BC, Moulik NR, Dhamne C, et al. Pediatric cancer-associated thrombosis: Analysis from a tertiary care cancer center in India. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70(2):e30096.
179. Pelland-Marcotte MC, Pole JD, Kulkarni K, Athale U, Stammers D, Sabapathy C, et al. Thromboembolism Incidence and Risk Factors in Children with Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2018;118(9):1646-55.
180. Walker AJ, Grainge MJ, Card TR, West J, Ranta S, Ludvigsson JF. Venous thromboembolism in children with cancer - a population-based cohort study. *Thromb Res*. 2014;133(3):340-4.
181. Barg AA, Kenet G. Cancer-associated thrombosis in pediatric patients. *Thromb Res*. 2020;191 Suppl 1:S22-S5.
182. Levy-Mendelovich S, Barg AA, Kenet G. Thrombosis in pediatric patients with leukemia. *Thromb Res*. 2018;164 Suppl 1:S4-S7.
183. Athale U, Siciliano S, Thabane L, Pai N, Cox S, Lathia A, et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(6):792-7.
184. Hsiao W, Krava E, Wee CP, Chau E, Jaffray J. The incidence and risk factors for venous thromboembolism in adolescent and young adult oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(5):e28957.
185. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.
186. Sibson KR, Biss TT, Furness CL, Grainger JD, Hough RE, Macartney C, et al. BSH Guideline: management of thrombotic and haemostatic issues in paediatric malignancy. *Br J Haematol*. 2018;180(4):511-25.
187. Tullius BP, Athale U, van Ommen CH, Chan AKC, Palumbo JS, Balagtas JMS, et al. The identification of at-risk patients and prevention of venous thromboembolism in pediatric cancer: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(1):175-80.
188. Klaassen ILM, Sol JJ, Suijker MH, Fijnvandraat K, van de Wetering MD, Heleen van Ommen C. Are low-molecular-weight heparins safe and effective in children? A systematic review. *Blood Rev*. 2019;33:33-42.

12. Referencer

189. Massicotte P, Julian JA, Gent M, Shields K, Marzinotto V, Szechtman B, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of venous thromboembolic events in children: the REVIVE trial. *Thromb Res.* 2003;109(2-3):85-92.
190. Halton J, Brandao LR, Luciani M, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG, et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(1):e22-e33.
191. Palumbo JS, Lensing AWA, Brandao LR, Hooimeijer HL, Kenet G, van Ommen H, et al. Anticoagulation in pediatric cancer-associated venous thromboembolism: a subgroup analysis of EINSTEIN-Jr. *Blood Adv.* 2022;6(22):5821-8.
192. Barg AA, Levy-Mendelovich S, Gilad O, Yacobovich J, Tamarin I, Budnik I, et al. Rivaroxaban treatment among children with cancer-associated thromboembolism: Real-world data. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(10):e29888.
193. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns H, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024;45(36):3314-414.
194. Chen Q, van Rein N, van der Hulle T, Heemelaar JC, Trines SA, Versteeg HH, et al. Coexisting atrial fibrillation and cancer: time trends and associations with mortality in a nationwide Dutch study. *Eur Heart J.* 2024;45(25):2201-13.
195. Farmakis D, Parisis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(10):945-53.
196. Font J, Milliez P, Ouazar AB, Klok FA, Alexandre J. Atrial fibrillation, cancer and anticancer drugs. *Arch Cardiovasc Dis.* 2023;116(4):219-26.
197. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(8):474-502.
198. Fabiani I, Colombo A, Bacchiani G, Cipolla CM, Cardinale DM. Incidence, Management, Prevention and Outcome of Post-Operative Atrial Fibrillation in Thoracic Surgical Oncology. *J Clin Med.* 2019;9(1).
199. 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;7:4.
200. Rasmussen PV, Dalgaard F, Gislason GH, Brandes A, Johnsen SP, Grove EL, et al. Gastrointestinal bleeding and the risk of colorectal cancer in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2022;43(7):e38-e44.
201. Boriani G, Lee G, Parrini I, Lopez-Fernandez T, Lyon AR, Suter T, et al. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation and active cancer: an international survey on patient management. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(6):611-21.
202. Ajabnoor AM, Zghebi SS, Parisi R, Ashcroft DM, Faivre-Finn C, Mamas MA, et al. Performance of CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED in predicting stroke and bleeding in atrial fibrillation and cancer. *Eur Heart J Open.* 2024;4(4):oeae053.
203. D'Souza M, Carlson N, Fosbol E, Lamberts M, Smedegaard L, Nielsen D, et al. CHA(2)DS(2)-VASc score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(6):651-8.
204. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Marchan A, Fernandez-Sanz T, Barreiro-Pardal C, Pousa IM, et al. Validation of Embolic and Bleeding Risk Scores in Patients With Atrial Fibrillation and Cancer. *Am J Cardiol.* 2022;180:44-51.
205. Dansk Kardiologisk Selskab; NBV, 15. Atrieflimren og atrieflagren [Available from: <https://nbv.cardio.dk/lungeemboli>].
206. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013;34(15):1102-11.
207. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2000;18(17):3078-83.
208. Han X, Yang X, Hidru TH, Wang C, Xia Y. Patterns of Anticoagulation Use and All-Cause of Mortality in Cancer Patients with Atrial Fibrillation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2024;33(2):244-53.
209. Ording AG, Sogaard M, Nielsen PB, Lip GYH, Larsen TB, Grove EL, et al. Oral anti-coagulant treatment patterns in atrial fibrillation patients diagnosed with cancer: A Danish nationwide cohort study. *Br J Haematol.* 2022;197(2):223-31.
210. 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;134(6):1253-64.
211. 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;9(12):e114445.
212. Russo V, Bottino R, Rago A, Micco PD, A DO, Liccardo B, et al. Atrial Fibrillation and Malignancy: The Clinical Performance of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants-A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(2):205-14.
213. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612-76.
214. 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;11(1):56-70.
215. 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;149(2):315-52.
216. 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;16(9):1891-4.
217. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.

12. Referencer

218. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160(6):e545-e608.
219. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Buckner T, Diep R, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(7):483-506.

