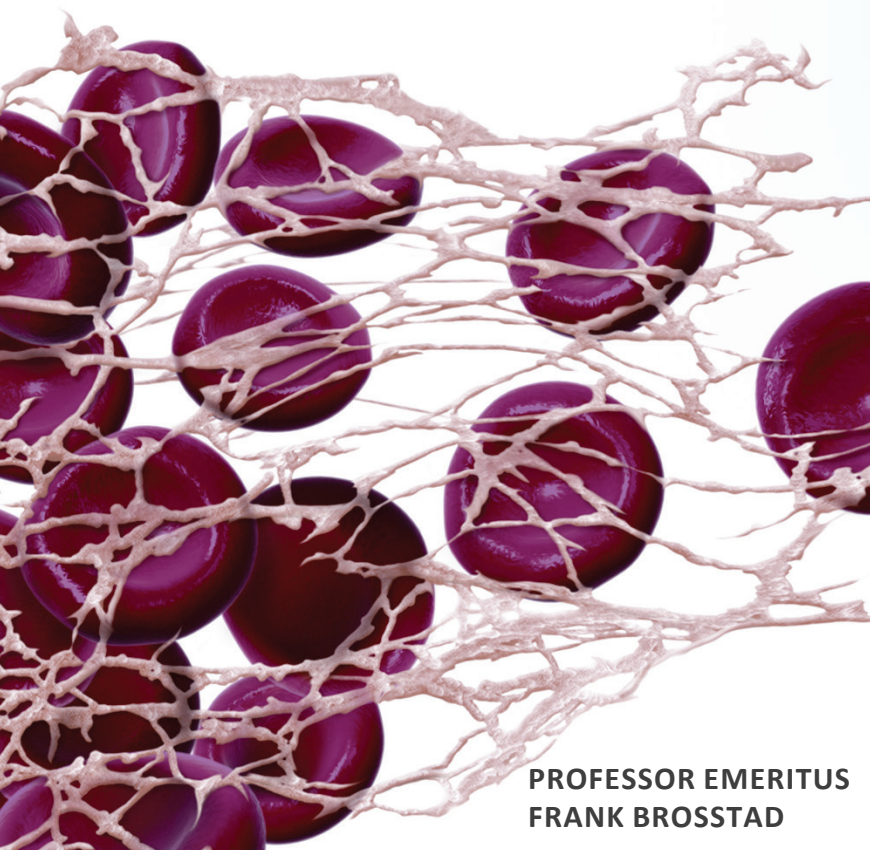


VENØS TROMBOEMBOLISME OG CANCER

PROFYLAKSE OG BEHANDLING



**PROFESSOR EMERITUS
FRANK BROSSTAD**

Armand Trousseau påviste allerede i 1861 en overhyppighet av **V**enøs **T**rombo**E**mbolisme (**VTE**) hos pasienter med cancer (=Trousseau's Syndrom).

Aktiv cancer induserer en hyperkoagulabel tilstand som har komplekse årsaker og som fortsatt er ufullstendig klarlagt.

- Pasienter med aktiv cancer har 4-8x økt risiko for VTE sammenlignet med pasienter uten neoplastisk sykdom (3,4) som selv under pågående antikoagulasjon har 3x øket risiko for residiverende VTE (5,6).
- Cancerpasienter utgjør 20 % av alle pasienter med VTE og 65 % av disse får kjemoterapi.
- Cancerpasienter med VTE har 6x redusert overlevelse sammenlignet med cancerpasienter uten VTE (7,8).
- VTE hos cancerpasienter er betydelig underrapportert.

Tabell 1. Risikofaktorer for VTE hos pasienter med malign sykdom

Pasientrelaterte risikofaktorer:
Høy alder (≥ 65)
Komorbiditet (fedme, infeksjon, nyresykdom, lungesykdom, hjertesvikt)
Redusert bevegelighet
Tidligere VTE
Arvelig/akkvirert trombofili (spontan idiopatisk VTE hos mor/far/søsken, FV-Leiden-/protrombinmutasjon. Protein C-, Protein S-, Antitrombinmangel, tromboserelatert lupus antikoagulant)
Cancerrelaterte faktorer:
Primær cancerlokalisasjon: (hjerne, adenocarcinom i lunge, ovarie, nyre, pankreas, kolon, ventrikkel, prostata, enkelte hematologiske sykdommer)
Første 3-6 måneder etter diagnostisering
Metastaser
Behandlingsrelaterte faktorer:
Nylig kirurgia major
Pågående kjemoterapi
Pågående hormonterapi
Pågående eller nylig behandling med epoetin alfa, angiogeneseinhibitorer: talidomid, lenalidomid, bevacizumab og spesielt hvis de er kombinert med kjemoterapi eller høydose deksametason
CVK, spesielt predisponerende for DVT i overekstremitet
Tidligere CVK
Stråleterapi mot toraks

Har pasienten som skal antikoaguleres, en økt blødningstendens (hemorrhagisk diatese)?

Cancerpasienter har ofte økt risiko for alvorlig blødning, dels p.g.a. sykdommens natur, dels iatrogen. Pasienten kan i tillegg ha en medfødt eller ervervet hemorrhagisk diatese før cancer-sykdommen debuterte.

Ved spontan (uprovosert) blødning i: hud, slimhinner, muskler/ledd, uventet stor blødning ved små kutt i huden, tanntrekking, fødsel eller små kirurgiske inngrep bør man mistenke en hemostasedefekt.

Tabell 2. Hyppigste årsaker til hemorragisk diatese

Klinikk	Blodplatedefekter	Faktormangel/ defekt/prevalens
Start av blødning etter skade	Straks	Forsinket (timer, dager)
Blødningssted ved spontan blødning	Slimhinner, hud, nese, GI-tractus, urogenital-tractus	Muskler, ledd, hud, retroperitonealt
Funn	Petekkier, ekkymoser	Hematom, hemartros, ekkymoser
Hyppigste arvelige tilstander	von Willebrands sykdom (1:500?) Ehlers-Danlos Syndrom (EDS) (1:5000?) Storage Pool Disease (sjelden)	FVIII-mangel (1:5000) menn FIX-mangel (1:30 000) menn FVII-mangel (1:300 000?) menn/kvinner
Hyppigste ervervede tilstander	Immunologisk trombocytopeni (ITP), autoimmune sykdommer, amyloid, sepsis, medikament-betinget funksjonsdefekt, (ASA, Persantin®, COX-1 hemmere, Ticlid®, Plavix®, Efiect®, Brilique®, medikament-betinget trombocytopeni, uremi, cancer, DIC, HIV)	Lever sykdom med syntesesvikt, K-vitaminmangel, cøliaki, K-vitamin-antagonister, DIC

Bruk av antikoagulantia i profylakse og behandling av VTE hos pasienter med aktiv cancersykdom

I retningslinjene for profylakse og behandling av VTE hos pasienter med aktiv cancersykdom (1,2) anbefales (med få unntak) bruk av lavmolekylært heparin (LMVH). Dalteparin (Fragmin®) og enoxaparin (Klexane®) er de to mest brukte LMVH-preparater i Norge. Dosering er angitt for begge preparater, men det presiseres at dalteparin er det eneste LMVH preparat i Norge som har en godkjent indikasjon for behandling av symptomgivende VTE med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos kreftpasienter.

Grunnen til at LMVH er valgt fremfor warfarin og Direkte Orale AntiKoagulasjonsmidler (=DOAK) (dabigatran, rivaroksaban, apixaban) er blant annet følgende:

1. Cancerpasienter får behandling som ofte gir kvalme, brekninger, anoreksi, som gjør peroral terapi vanskelig.
2. Warfarin har multiple interaksjoner med både mat og medikamenter og antikoagulasjonseffekten blir vanskelig å styre.
3. Dokumentasjonen for bruk av DOAK til denne pasientgruppen er foreløpig sparsom og bruken bør utsettes i påvente av resultater fra større studier.

Hvilke cancerpasienter skal ha profylaktisk, antikoagulant behandling?

Polikliniske cancerpasienter uten tilleggsrisiko for VTE eller nylig gjennomgått operasjon

Ingen profylakse.

Polikliniske cancerpasienter med tilleggsrisiko for VTE

Cancerpasienter som har tilleggsrisiko som angitt i Tabell 1, anbefales antikoagulasjonsprofylakse med lavmolekylært heparin:

Forslag: Dalteparin 5000 IUx1 s.c./Enoksaparin 40 mgx1. Redusert dose hvis GFR<30 mL/min eller trombocytall <80x10⁹/L. Lavere platetall krever individuell vurdering og tett oppfølging.

Indikasjonen for profylakse ved innlagt CVK er omdiskutert; mange vil gi VTE- profylakse til pasienter med aktiv cancer som har høy VTE-risiko og lav blødningsrisiko.

Profylaksevarighet: Så lenge pasienten har aktiv cancer.

Cancerkirurgi uten økt blødningsrisiko

Forslag: Dalteparin 5000 IUx1 s.c., enoxaparin 40 mgx1 s.c. Dosereduksjon hvis GFR <30 mL/min.

Profylaksevarighet: Profylakse bør startes tidligst mulig etter operasjonen og gis i 4 uker fremfor å avslutte profylakse ved utskrivelse. Hvis behov for adjuvant kjemoterapi eller annen trombogen behandling, bør ytterligere forlengelse av profylakse overveies.

Cancerkirurgi med høy VTE-risiko og økt blødningsrisiko

Retningslinjer gitt av American College for Chest Physicians (ACCP) (2) for abdominal/bekken/toraks-kirurgi på cancerpasienter med høy VTE-risiko samtidig med høy risiko for alvorlig blødning foreslår kompresjonsstrømper i lårhøyde inntil risiko for blødning avtar og farmakologisk profylakse kan startes.

Behandling av VTE hos pasienter med aktiv cancer

Første 4 uker: Dalteparin 200 IU/kg / enoxaparin 2 mg/kg x1 s.c.

Neste 2-6 måneder: Dalteparin 150 IU/kg / enoxaparin 1,5 mg/kg x 1 s.c.

Etter 6 måneder gjøres individuell vurdering om fortsatt LMVH profylakse bør kontinuieres.

Ved kreatininnivå >3 ganger øvre normalområde, bør dosen tilpasses for å opprettholde et terapeutisk nivå av anti-Xa på 1 IU/ml (0,5-1,5 IU/ml) målt 4-6 timer etter injeksjon. Dersom anti-Xa-nivået er utenfor det terapeutiske området, bør dosen justeres til nærmeste engangssprøyte og anti-Xa-målinger bør gjentas etter 3-4 nye doser. Dosejusteringen gjentas inntil det terapeutiske nivået av anti-Xa nås.

Behandlingsvarighet: Symptomgivende VTE behandles så lenge det foreligger aktiv kreftsykdom.

DVT i overekstremitet utløst av inneliggende sentralt venekateter

De norske retningslinjene foreslår at CVK ikke fjernes så lenge kateteret fungerer tilfredsstillende og det er god indikasjon for venekateterbehandling.

Behandling av VTE hos pasienter med aktiv cancer og høy blødningsrisiko

Ved høy blødningsrisiko foreslår de norske retningslinjene behandling på ubestemt tid fremfor 3 måneders behandling.

Faktorer forbundet med økt blødningsrisiko (èn faktor = moderat risiko, to eller flere faktorer = høy risiko):

Metastasert sykdom	Alder >65
Tidligere blødning	Kreft med eller uten metastasering
Lever- eller nyresvikt	Trombocytopeni, anemi
Tidligere slag	Diabetes
Behandling med platehemmer eller dårlig regulert INR	Komorbiditet eller redusert funksjonskapasitet
Nylig kirurgi	Hyppige fall
Alkoholmisbruk	

Trombolyse ved lungeembolisme hos pasient med aktiv cancersykdom

Hos cancerpasienter med BT < 90 mm Hg og uten høy blødningsrisiko foreslår de norske retningslinjene systemisk trombolyse. Etter disse retningslinjene kan man vurdere samme behandling hos normotensive cancerpasienter som har høy blødningsrisiko, sentrale lungeembolier og tegn til klinisk forverring (takykardi, halsvenestuvning, hypoksi) til tross for konservativ behandling.

Behandling: Full dose ufraksjonert heparin gis intravenøst før trombolyse med Actilyse®.

Normaldosering: Intravenøs bolusinjeksjon på 10 mg settes i løpet av 1-2 minutter, deretter 90 mg som i.v. infusjon i løpet av 2 timer. Totalt 100 mg. Til pasienter med kroppsvekt < 65 kg skal totaldose ikke overstige 1,5 mg/kg. Etter behandling bør heparinbehandling startes opp/gjenopptas når aPTT-verdien er < 2 ganger øvre normalgrense. En aPTT-verdi på 1,5-2,5 ganger referanseverdi bør opprettholdes.

Tabell 3. Absolutte og relative kontraindikasjoner mot trombolyse

Absolutte kontraindikasjoner	Relative kontraindikasjoner
Strukturell intrakraniell sykdom	Systolisk BT>160 mm Hg Diastolisk BT>105 mm Hg
Tidligere intracerebral blødning	Nylig ekstrakraniell blødning
Iskemisk slag siste 3 måneder	Nylig kirurgi eller annen invasiv prosedyre
Pågående blødning	Iskemisk slag siste 3 måneder
Nylig hjerne- eller spinalkirurgi	Antikoagulasjon
Nylig hodetraume med fraktur eller hjerneskaide	Hjertekompresjon
Hemorragisk diatese	Perikarditt eller perikardvæske Diabetisk retinopati Graviditet Alder >75 år Lav kroppsvekt <60 kg

Teksten i dette heftet er utarbeidet på grunnlag av norske retningslinjer for profylakse/ behandling av Venøs Trombo Embolisme (VTE) hos cancerpasienter, slik de forekommer i:

1. Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse. Norsk Selskap for Trombose og Hemostase.
<http://www.magicapp.org/app#/guidelines>

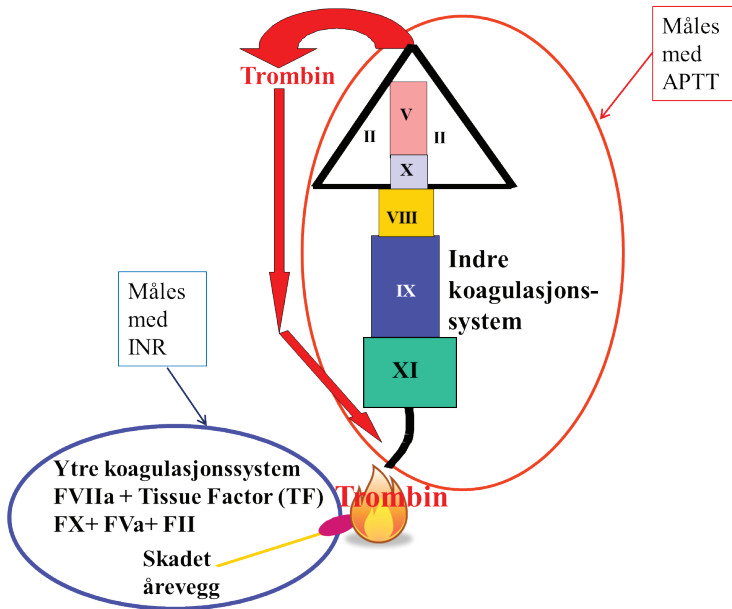
De norske retningslinjene bygger på og er stort sett overensstemmende med retningslinjer utgitt av:

2. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. February 2012; 141(2_suppl).
<http://journal.publications.chestnet.org/issue.aspx?journalid=99&issueid=23443&direction=P>

Referanser

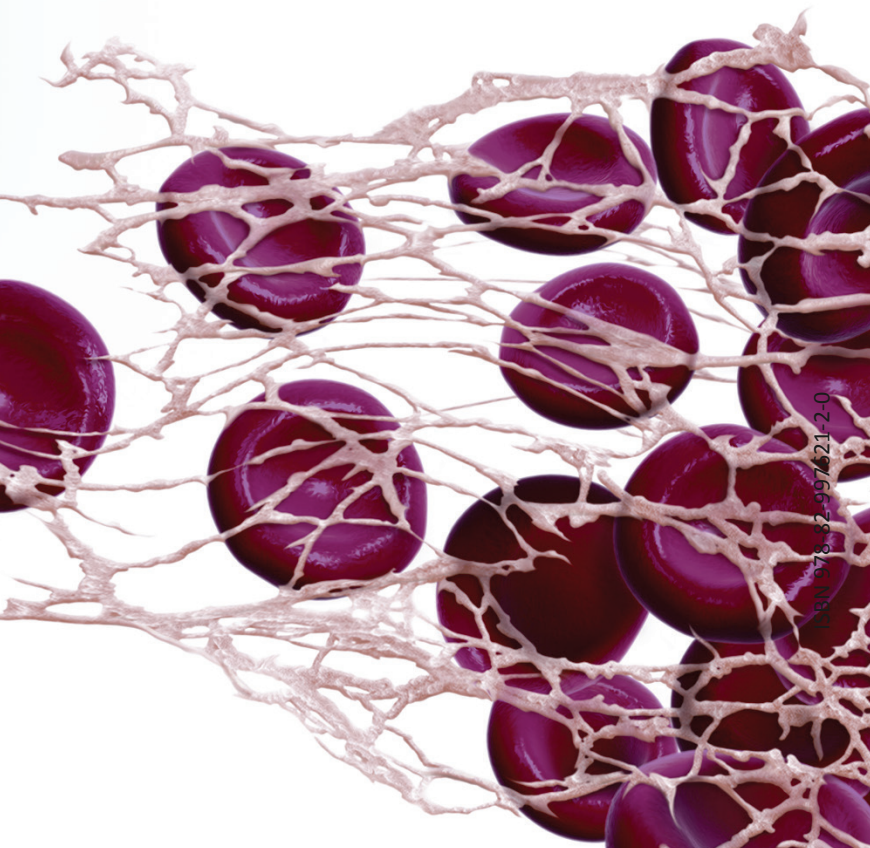
1. Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse. <http://www.magicapp.org/app#/guidelines>
2. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. February 2012; 141(2_suppl). <http://journal.publications.chestnet.org/issue.aspx?journalid=99&issueid=23443&direction=P>.
3. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. Arch Intern Med 2000;160:809-815.
4. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: A population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. Br J Cancer 2010;103:947-953.
5. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: A retrospective analysis. J Clin Oncol 2000;18:3078-3083.
6. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002;100:3484-3488.
7. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: Extending the case for extended prophylaxis. Ann Surg 2011;254:131-137.
8. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003;349:146-153.

Koagulasjonssystemet



Heftet er gratis.
Trykningsutgifter er dekket av Pfizer AS
Januar 2016

PP-FRA-NOR-0049



ISSN 078-82-997/21-2-0