Region Stockholm

12

Yttrande över remiss – Trombos och blödning, bilaga iNationellt vårdprogram akut onkologi från RCC i samverkan VKN 2022-0166

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Canceruppföljning och kvalitetsregister
Ralf Segersvärd

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2022-11-02

VKN 2022-0166

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss –Trombos och blödning, bilaga i Nationellt vårdprogram akut onkologi från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum i samverkan har publicerat en remissversion av Trombos och blödning, bilaga i nationellt vårdprogram akut onkologi. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till Regionala cancercentrum i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remiss Trombos och blödning, bilaga i Nationellt vårdprogram akut onkologi

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till Regionala cancercentrum i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
Regionala cancercentrum i samverkan tar fram nationella vårdprogram och/eller standardiserade vårdförlopp inom cancervården med hjälp av nationella arbetsgrupper som består av professionsrepresentanter utsedda av regionerna. Till arbetsgruppen knyts dels patient- och närståendeföreträdare som ska bidra till att vårdprogrammens innehåll möter deras behov under hela vårdkedjan, dels de experter som behövs för att representera samtliga kompetenser engagerade i patienternas vårdflöden. Gruppen ska också säkerställa att den Nationella Arbetsgruppen för Cancerläkemedel, som bland annat är rådgivande till rådet för Nya Terapier, ställer sig bakom skrivningar kring nya läkemedel.

De nationella vårdprogrammen och standardiserade vårdförloppen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. Vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ge rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering samt uppföljning av patienter.

Vårdprogrammens och vårdförloppens rekommendationer baseras på medicinsk evidens snarare än regionernas tillgängliga resurser. Eftersom behoven åligger varje region att prioritera och resurssätta, ska regionerna inkomma med synpunkter på organisatoriska och ekonomiska konsekvenser, till exempel om det finns ekonomiska möjligheter att erbjuda den vård som rekommenderas. Regionerna kan besluta om regionala tillämpningar av de nationella vårdprogrammen som anger eventuella avvikelser från rekommendationerna.

Aktuell sjukdomsgrupp

Patienter med cancer har ökad risk för venös och arteriell trombos, trombos på ovanliga ställen och tromboembolisk komplikation till förmaksflimmer. Antikoagulationsbehandling blir därför också aktuell så länge patienten har en aktiv cancersjukdom med kvarvarande tumörbörda och är under är under pågående antitumoral behandling. Patienter med cancer har också en ökad risk för återfall av trombos även under pågående antikoagulation samt då även en ökad risk för blödningskomplikationer, framför allt från gastrointestinalkanalen och urinvägarna. I Sverige vårdas mer än 11 000 patienter på sjukhus för venös trombos varav uppskattningsvis cirka 3000 i region Stockholm, vilket är rimligt mot bakgrund av en incidens på 1-2/1000 invånare.

Av patienter med trombos bedöms ungefär 25 procent ha cancer vilket skulle innebära att cirka 750 patienter med cancer i region Stockholm årligen drabbas av trombos. Hur många cancerpatienterna som vårdas för blödningskomplikation i samband med antikoagulantiabehandling är inte känt.

Överväganden

Generella
Bilagan rekommenderar behandling med direkta orala antikoagulantia/Faktor Xa-hämmare till vissa grupper av patienter med cancerassocierad venös tromboembolism i stället för injektionsbehandling med lågmolekylärt heparin och ett flertal tillstånd där injektionsbehandling är mer lämplig listas. I bilagan refereras till en systematisk review och metaanalys som på nästan 3000 patienter påvisat en i stort sett jämförbar effekt och komplikationsfrekvens mellan direktverkande orala antikoagulantia och lågmolekylärt heparin. Enligt bilagan bör Warfarin undvikas hos patienter med cancer på grund av svårigheter att hålla god kontroll och flertal läkemedelsinteraktioner. Orala antikoagulantia ingår i högkostnadsskyddet och region Stockholms läkemedelskommittés expertgrupp för koagulationssjukdomar och plasmaprodukter har i januari 2021 konkluderat att de nya direktverkande orala antikoagulantia skulle kunna vara ett alternativ till injektionsbehandling.

Ekonomiska konsekvenser
I konsekvensbeskrivningen framgår att kostnader kan ändras vid byte från lågmolekylärt heparin till orala antikoagulantia men inte på vilket sätt. Enligt FASS förefaller till exempel kostnaden för 6 månaders behandling med faktor Xa-hämmaren apixaban vara betydligt lägre än motsvarande injektionsbehandling med dalteparin, således sammantaget minskade kostnader. Incidensen av tromboembolism är beskriven men då orala antikoagulantia inte rekommenderas för samtliga patienter hade det varit önskvärt att i konsekvensbeskrivningen komplettera med en uppskattning av hur många patienter som årligen skulle kunna vara aktuella för oral behandling. Detta så att förändringen i kostnader hade kunnat beräknas.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på administrationen.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Lena Sharp
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan via RCC sydöst

Godkänd av Magnus Thyberg, 2022-11-02

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Remissrunda – Trombos och blödning, bilaga i Nationellt vårdprogram akut onkologi

Arbetsgruppen för Trombos och blödning har tagit fram en bilaga för Trombos och blödning. Vi emotser tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 2022-11-14**

Skicka svaret till Sara Sterneberg, Rccsydostnvp@regionostergotland.se. Använd gärna mallen för remissvar.
Ladda ner mallen som worddokument.

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i bilagan. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av bilagan och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom bilagan.

Målsättningen med bilagan är att belysa profylax, diagnostik, behandling och uppföljning av trombos och blödning hos cancerpatienter samt att beskriva när man inom onkologin kan använda direkta orala antikoagulantia (DOAK) och när man inte kan/bör använda DOAK utifrån diagnos och interaktioner med pågående eller planerad behandling.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vilka konsekvenser arbetsgruppen bedömer att bilagan kan medföra.

På arbetsgruppens vägnar,

Margareta Holmström

Ordförande, arbetsgruppen för Trombos och blödning

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – Trombos och blödning – bilaga i Nationellt vårdprogram akut onkologi

Datum: 2022-07-28

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av bilagan. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens Ca 25 % av alla patienter med venös tromboembolism har cancer. Incidensen av venös tromboembolism totalt är ca 2/ 1000. Behandling av patienter med cancerassocierad venös trombos är i många fall, i princip tills vidare, om patienten inte botas från sin cancersjukdom.
Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning Se ovan.
Huvudsakliga förändringar Bilagan rekommenderar i första hand behandling med direkta orala antikoagulantia (DOAK) vid cancerassocierad venös tromboembolism.
Förändringar av verksamhet och organisation Bilagan kommer att ge stöd för att fler patienter behandlas med DOAK i form av FXa-hämmare.
Centralisering och decentralisering Nej, ej relevant i detta fall.
Ökade kostnader Kostnaden kan ändras vid byte från lågmolekylärt heparin till DOAK, men det kommer att påverkas av upphandling i de olika regionerna.
Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder -
Etiska aspekter Bedömer ej att sådan påverkar föreligger i detta fall

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

BILAGA 1

Trombos och blödning

Innehållsförteckning

1.1 Venös Trombos 2
1.1.1 Bakgrund 2
1.1.2 Riskfaktorer för trombos 2
1.1.3 Cancerassocierad djup ventrombos (DVT) i nedre extremitet 2
1.1.4 Djup ventrombos i övre extremitet inklusive venös trombos i anslutning till olika typer av centrala venösa infarter 3
1.1.5 Cancerassocierad lungemboli 4
1.1.6 Venös trombos på ovanliga ställen 5
1.2 Förmaksflimmer och cancer 10
1.3 Mekanisk klaffprotes och cancer 10
1.4 Behandling med antikoagulantia vid cancerassocierad venös trombos 11
1.4.1 Val av behandling: DOAK eller LMH? 11
1.4.2 Behandlingstid 11
1.4.3 Recidiv av venös trombos under pågående behandling med antikoagulantia 12
1.4.4 Profylax av venös trombos 12
1.4.5 Hepariner 13
1.4.6 Warfarin 13
1.4.7 DOAK 13
1.5 Handläggning och behandling av blödningar hos patienter med cancer 17
1.5.1 Handläggning av blödningar hos patienter med cancer som behandlas med antitrombotiska läkemedel 17
1.5.2 Läkemedel som kan användas vid blödning 18
1.6 Åtgärd inför ingrepp och operationer avseende antitrombotisk behandling hos cancerpatienter 21
1.7 Referenser 22
1.8 Arbetsgrupp bilaga trombos och blödning 25
1.8.1 Arbetsgruppens medlemmar 25
1.8.2 Jäv och andra bindningar 26
1.8.3 Bilagans förankring 26

Remissversion

1.1 Venös Trombos

1.1.1 Bakgrund

Patienter med cancer har ökad risk för både venös och arteriell trombos. Patienter med cancer har också en ökad risk för recidiv av trombos, även under pågående adekvat antikoagulantiabehandling. De har också ökad risk för trombos på ovanliga ställen. Trombos kan vara det första symtomet på en underliggande cancersjukdom. Venös tromboembolism (VTE) hos patienter med cancer är ofta omfattande och ger tydliga symtom. Samtidigt förekommer också ofta accidentellt upptäckta asymtomatiska tromboser och lungembolier hos dessa patienter.

1.1.2 Riskfaktorer för trombos

Patientrelaterade riskfaktorer:

- övrig medicinsk samsjuklighet
- tidigare VTE
- andra riskfaktorer för VTE.

Tumörrelaterade riskfaktorer:

- tumörtyp (vid cancer i bukspottskörteln eller annan gastrointestinal cancer finns det mycket hög risk)
- lokalisation
- utbredning
- metastaser.

Behandlingsrelaterade riskfaktorer:

- immobilisering
- sjukhusvård
- kirurgi
- radioterapi
- cytostatikabehandling
- hormonell behandling
- centrala venösa infarter.

Läs mer om riskfaktorer i avsnitt 1.2 Förmaksflimmer och cancer, och i avsnitt 1.3 Mekanisk klaffprotes och cancer.

1.1.3 Cancerassocierad djup ventrombos (DVT) i nedre extremitet

1.1.3.1 Symtom

De klassiska symtomen vid djup ventrombos (DVT) i en extremitet är

- ensidig svullnad
- ömhet
- ökad kärlteckning

Remissversion

- inflammationstecken i form av rodnad och värmeökning.

1.1.3.2 Diagnostik

Cancerpatienter ska utredas frikostigt vid misstanke om DVT. Förstahandsval vid undersökning är ultraljud med doppler. Det är en säker och icke-invasiv metod för att diagnosticera DVT. Datortomografi (DT) med intravenös kontrast kan också användas för diagnostik, framför allt om det finns misstankar om mer centrala tromboser i bäcken, buk eller torax. Ta hänsyn till kontraindikationer för intravenös kontrast, exempelvis njursvikt eller allergi.

Klinisk sannolikhetsbedömning och D-dimer har ingen vedertagen plats i utredningsgången, eftersom få cancerpatienter kommer att kunna uteslutas från bilddiagnostik [1-3].

1.1.3.3 Vårdnivå (riskstratifiering)

Symtom och status avgör om patienten behöver läggas in på sjukhus. De flesta patienter kan behandlas poliklinisk.

1.1.3.4 Behandling

Vid påvisad DVT ska patienten behandlas med antikoagulantia. För val av preparat, se avsnitt1.4 Behandling med antikoagulantia vid cancerassocierad venös trombos. En knälång klass I-stödstrumpa kan minska symtomen i akutskedet, men tycks inte ha någon effekt på risken att utveckla post-trombotiskt syndrom.

1.1.4 Djup ventrombos i övre extremitet inklusive venös trombos i anslutning till olika typer av centrala venösa infarter

1.1.4.1 Symtom

Symtom på djup ventrombos i den övre extremiteten är:

- ensidig svullnad i arm eller hand
- ökad kärlteckning i armen eller handen
- tyngdkänsla och eventuellt värk i armen
- lungemboli (hos ungefär 30 % av de drabbade).

1.1.4.2 Orsak

Hos i övrigt friska personer kan följande vara bakomliggande orsaker till djup ventrombos i övre extremitet:

- medfödda kärlförträngningar
- trånga förhållanden mellan revben och nyckelben eller scalenusmuskulatur
- enformigt arbete, till exempel styrketräning
- anabola steroider.

Sekundär trombos till cancer eller intravenös kateter, särskilt PICC-line är vanligt. Det är vanligare med DVT i den övre extremiteten i anslutning till PICC-line än till någon annan central venös infart.

Remissversion

1.1.4.3 Diagnostik

Utred patienten med hjälp av ultraljud. Om ventrombosen är centralt utbredd, undersök med DT torax.

1.1.4.4 Behandling

Armvenstrombos behandlas på samma sätt som DVT i nedre extremitet. Trombolys kan övervägas hos unga med kort anamnes och låg bedömd blödningsrisk. För val av behandling, se avsnitt 1.4 Behandling med antikoagulantia vid cancerassocierad venös trombos.

Trombos i anslutning till central venös infart (PICC-Line, SVP, CVK, Mid-line) behandlas med direkta orala antikoagulantia (DOAK) eller lågmolekylärt heparin (LMH) i behandlingsdos. Om infarten fungerar kan den användas under pågående antikoagulantiabehandling. Minst tre månaders behandling med antikoagulantia rekommenderas, men behandlingen bör pågå så länge infarten sitter kvar. Efter att infart har avlägsnats behålls antikoagulantia minst en vecka, eller längre efter en individuell bedömning. För val av behandling, se avsnitt 1.4 Behandling med antikoagulantia vid cancerassocierad venös trombos.

1.1.5 Cancerassocierad lungemboli

1.1.5.1 Symtom

De klassiska symtomen vid lungemboli (LE) är:

- dyspné
- andningskorrelerad bröstsmärta.

1.1.5.2 Diagnostik

Använd i första han bilddiagnostik för att utreda en patient med cancer som har misstänkt lungemboli (LE). Datortomografi av lungartärerna med kontrast är att föredra. Om patienten har uttalat nedsatt njurfunktion eller kontrastallergi kan lungscintigrafi vara ett alternativ.

En genväg till en indirekt LE-diagnos kan vara att vid samtidigt svullet ben konstatera en djup ventrombos med hjälp av ultraljud.

Värdet av att använda sig av klinisk sannolikhetsbedömning och D-dimeranalys för att utesluta LE hos cancerpatienter är tveksamt. Mycket få patienter kommer att slippa bilddiagnostik, och den förenklade så kallade Wells score-modellen tillsammans med låg D-dimer missar oacceptabelt många LE [3, 4].

Inte sällan hittas lungemboli vid rutinundersökning med DT (så kallad incidentell LE). Dessa LE har samma kliniska signifikans som symtomgivande lungemboli och behandlas med antikoagulantia på samma sätt som symtomgivande LE.

1.1.5.3 Vårdnivå (riskstratifiering)

För riskskattning av patienter med lungemboli och cancer kan pragmatiska score användas (Hestia eller CGO-kriterier) [5, 6]. Vissa patienter kan behandlas poliklinisk.

Patienter med normal puls och blodtryck och utan tecken på högerkammarpåverkan (Troponin, pro-BNP, UKG eller DT) som behöver läggas in på sjukhus, kan oftast vårdas på en vanlig vårdavdelning.

Remissversion

Patienter med normal puls och blodtryck men med tecken på högerkammarpåverkan bör vårdas på avdelning med möjligheter till övervakning och frekvent blodtrycksmätning.

1.1.5.4 Behandling

Behandlingen hos instabila patienter eller patienter med högerkammarpåverkan inleds med heparininfusion eller LMH i 2-dosförfarande, i väntan på att man tar ställning till trombolys. När patienten är stabil efter ett par dagar kan man gå över till LMH i endosförfarande eller DOAK. För mer information, se avsnitt 1.4 Behandling med antikoagulantia vid cancerassocierad venös trombos.

1.1.6 Venös trombos på ovanliga ställen

1.1.6.1 Diagnostik

Läs om metoder för diagnostik i avsnitten för respektive trombos.

1.1.6.2 Vena cava inferior trombos

1.1.6.2.1 Symtom

Vid komplett ocklusion av vena cava är symtomen:

- bilateral bensvullnad
- svullnad i och dilaterade vener i nedre bukväggen.

Symtomen varierar beroende på om vena iliaca är engagerade eller inte.

1.1.6.2.2 Diagnostik

För att diagnostisera vena cava inferior trombos, använd DT-buk med kontrast.

1.1.6.2.3 Behandling

Behandla vena cava inferior trombos i ett akut skede med LMH.

I ett stabilt skede kan peroral behandling med DOAK övervägas. För val av preparat, se avsnitt 1.4 Behandling med antikoagulantia vid cancerassocierad venös trombos.

Eventuellt kan vena cava-filter vara aktuellt. Det förutsätter dock att trombosen är lokaliserad distalt om njurvenernas inflöde i vena cava. Kateterledd trombolys kan övervägas. Se även avsnitt 1.4 Behandling med antikoagulantia vid cancerassocierad venös trombos.

1.1.6.3 Mesenterialvenstrombos

1.1.6.3.1 Symtom

Symtom på mesenterialvenstrombos är

- svåra kolikartade buksmärtor
- illamående
- diarré
- dålig aptit.

Remissversion

Symtomen är ofta mer alarmerande än de kliniska fynden.

Kraftigt ödem i tarmväggen ger sekundär ischemi och tarmnekros hos > 20 %. Dödligheten är hög vid tarmischemi och vid utebliven eller sen operation.

1.1.6.3.2 Diagnostik

För att diagnostisera mesenterialvenstrombos, använd DT med intravenös kontrast i portafas eller ultraljud.

1.1.6.3.3 Behandling

Mesenterialvenstrombos behandlas med kirurgi med resektion av ischemisk tarm. Behandla patienten heparininfusion enligt schema eller LMH om det finns ökad blödningsrisk. DOAK är aktuellt först vid normal tarmfunktion och normalt kostintag postoperativt. För val av preparat se avsnitt 1.4 Behandling med antikoagulantia vid cancerassocierad venös trombos.

1.1.6.4 Portavenstrombos

1.1.6.4.1 Symtom

Symtomen vid portavenstrombos kan vara

- blödning från esofagusvaricer
- splenomegali
- trombocytopeni
- buksmärtor
- ascites
- anorexi.

Förloppet kan vara akut eller kroniskt beroende på hur fort obstruktionen uppstår. Isolerad portaventrombos utan utbredning till vena mesenterica superior yttrar sig sällan i form av buksmärtor och leder heller inte till tarmischemi.

1.1.6.4.2 Utlösande faktorer

Cancer kan vara en bidragande orsak. Andra utlösande faktorer är

- intraabdominell infektion
- cirrhos
- annan leversjukdom
- myeloproliferativ sjukdom (MPN)
- koagulationsrubbningar.

1.1.6.4.3 Diagnostik

Diagnostisera portavenstrombos med hjälp av DT med intravenös kontrast i portafas, alternativt med hjälp av ultraljud.

Remissversion

1.1.6.4.4 Behandling

Behandla portavenstrombos med LMH följt av DOAK när tillståndet är stabilt och patienten har börjat äta. Eventuella esofagusvaricer ska åtgärdas innan peroral antikoagulationsbehandling påbörjas. Se även avsnitt 1.4 Behandling med antikoagulantia vid cancerassocierad venös trombos.

1.1.6.5 Levervenstrombos (vena hepatica, Budd-Chiaris syndrom)

1.1.6.5.1 Symtom

Symtom på levervenstrombos är:

- buksmärtor i övre delen av buken
- smärtor i ryggen
- leverförstoring
- ascites
- feber.
- förhöjda leverenzymer (transaminaser), till skillnad från portavenstrombos.

1.1.6.5.2 Diagnostik

Diagnostisera levervenstrombos med hjälp av ultraljud eller DT med intravenös kontrast, alternativt MRT. Kontrollera portavensflödet samtidigt.

1.1.6.5.3 Behandling

Behandla levervenstrombos med LMH i behandlingsdos. Peroral behandling, där DOAK kan användas, kan dock börja användas först när

- patienten har normal tarmfunktion
- patitenten har normalt kostintag
- evenutella esofagusvaricer har åtgärdats.

Se även avsnitt 1.4 Behandling med antikoagulantia vid cancerassocierad venös trombos.

1.1.6.6 Njurvenstrombos

1.1.6.6.1 Symtom

Symtom på njurvenstrombos är:

- flanksmärta
- mikroskopisk hematuri
- hypertension
- njursvikt.

Njurvenstrombos kan gå utan symtom och upptäckas accidentellt.

1.1.6.6.2 Utlösande faktorer

Utlösande faktorer för njurvenstrombos är ofta:

Remissversion

- njurcancer
- infektion
- trauma
- kirurgi
- nefrotiskt syndrom
- koagulationsrubbning.

1.1.6.6.3 Diagnostik

Diagnostisera njurvenstrombos med hjälp av ultraljud, DT med kontrast eller MRT.

1.1.6.6.4 Behandling

För val av behandling, se avsnitt 1.4 Behandling med antikoagulantia vid cancerassocierad venös trombos [7].

1.1.6.7 Sinustrombos

1.1.6.7.1 Symtom

Cerebral venös trombos är en ovanlig diagnos som kan förekomma som ett relativt godartat tillstånd. I sådana fall får den drabbade långsamt förlöpande symtom på intrakraniell tryckstegring inklusive huvudvärk och ibland staspapiller.

Diagnosen kan dock också förlöpa med snabb utveckling av huvudvärk, fokal neurologi och kramper.

1.1.6.7.2 Utlösande faktorer

Förutom malignitet kan utlösande faktorer för sinustrombos bland annat vara

- trauma
- östrogenbehandling
- graviditet eller post-partumperiod
- infektion
- koagulationsrubbning.

Diagnosen bör alltid övervägas hos kvinnor med nytillkomna neurologiska symtom under en graviditet eller puerperium.

1.1.6.7.3 Diagnostik

Diagnostisera sinustrombos med hjälp av DT-angiografi, alternativt venös MRT-angiografi. Det är viktigt att göra en ögonkontroll eftersom intrakraniell tryckstegring med staspapiller kan ge synnedsättning. Handlägg ärenden som gäller denna diagnos i samråd med en neurolog.

1.1.6.7.4 Behandling

Behandla sinustrombos med LMH, (rekommenderas vid okomplicerad sinustrombos). Inledningsvis kan man också behandla med intravenöst heparin, som i de flesta fall ger en regress

Remissversion

av symtomen. Behandling med intravenöst heparin rekommenderas även vid samtidig hemorragisk infarkt.

Om det finns uttalade eller livshotande symtom trots adekvat heparinbehandling kan lokal, kateterledd trombolys övervägas. Diskussion med neurolog och koagulationsspecialist rekommenderas. Se även avsnitt 1.4 Behandling med antikoagulantia vid cancerassocierad venös trombos.

1.1.6.8 Ovarialvenstrombos

1.1.6.8.1 Symtom och diagnostik

Ovarialvenstrombos är ofta ett accidentellt fynd i samband med undersökning med DT buk eller associerat med buksmärtor [8].

1.1.6.8.2 Riskfaktorer

Riskfaktorer för ovarialvenstrombos är:

- infektion
- cancer
- post-partum
- kirurgi.

1.1.6.8.3 Behandling

För behandling, se avsnitt 1.4 Behandling med antikoagulantia vid cancerassocierad venös trombos.

1.1.6.9 Tromboflebit (ytlig ventrombos)

1.1.6.9.1 Symtom

Symtom på tromboflebit är:

- svullnad
- rodnad över kärlsträngen
- värmeökning
- smärta.

Tromboflebit förekommer oftast i extremiterna. I övre extremiteten är tromboflebit ofta associerad med venösa infarter.

1.1.6.9.2 Riskfaktorer

Riskfaktorer för att få tromboflebit är:

- varicer i benen
- venösa infarter
- cancer
- koagulationsrubbningar
- ärftlighet

Remissversion

1.1.6.9.3 Diagnostik

Använd ultraljud för att kartlägga tromboflebitens utbredning, och för att visualisera eventuell djup ventrombos.

1.1.6.9.4 Behandling

Behandla tromboflebit med LMH i behandlingsdos eller 50 % av behandlingsdos beroende på utbredning, under 4–6 veckor. Använd eventuellt DOAK (rivaroxaban dos 10 mg/dag) [9]. Om tromboflebiten är mycket begränsat utbredd, använd NSAID lokalt eller systemiskt [10]. Se även avsnitt 1.4 Behandling med antikoagulantia vid cancerassocierad venös trombos.

1.2 Förmaksflimmer och cancer

Förmaksflimmer (FF) är en folksjukdom som drabbar drygt 3 % av befolkningen. FF är i sig ofarligt, men ger en ökad risk för tromboembolisk stroke. Alla patienter behandlas därför med i första hand ett DOAK. Den årliga risken för stroke vid obehandlat förmaksflimmer kan beräknas genom CHA_2DS_2-VASc. Förenklat är det endast i övrigt friska patienter som är < 65 år som inte behöver strokeprofylax med DOAK [11].

Om patienten har en cancersjukdom ökar risken både för stroke och blödning. Nyttan med DOAK som strokeprofylax kvarstår dock, och rekommendationen från europeiska riktlinjer är att patienter med FF och samtidig cancer så långt möjligt ska sättas in eller kvarstå på DOAK [12].

Lågmolekylärt heparin (LMH) är inte studerat som strokeprofylax vid FF, och rekommenderas därför inte att användas på den indikationen [11]. I utvalda fall kan LMH ändå användas vid FF om DOAK av något skäl är kontraindicerat, till exempel på grund av interaktioner med cytostatika. Behandlingsdos med LMH bör i så fall eftersträvas. Trombocythämmare rekommenderas inte som strokeprofylax vid FF [11].

För ytterligare information om att välja behandling, se avsnitt 1.4 Behandling med antikoagulantia vid cancerassocierad venös trombos.

1.3 Mekanisk klaffprotes och cancer

Alla patienter med mekaniska klaffproteser bör behandlas med antikoagulantia på grund av risken för klafftrombos [13]. Behandling med vitamin-K antagonister (VKA; warfarin) rekommenderas [14].

I utvalda fall kan lågmolekylärt heparin (LMH) användas om VKA av något skäl är kontraindicerat, till exempel på grund av interaktioner med cytostatika, kräkningar eller planerad kirurgi. Behandlingsdos med LMH rekommenderas i så fall.

DOAK eller trombocythämmare rekommenderas inte hos patienter med mekanisk klaffprotes [14]. Patienter med biologisk klaffprotes behandlas med warfarin under ungefär 3 månader [14]. Se även avsnitt 1.4 Behandling med antikoagulantia vid cancerassocierad venös trombos.

Remissversion

1.4 Behandling med antikoagulantia vid cancerassocierad venös trombos

1.4.1 Val av behandling: DOAK eller LMH?

Det saknas direkt jämförande studier mellan olika DOAK-preparat vid behandling av cancer-associerad venös trombos. I de kliniska studierna har jämförelserna gjorts mot lågmolekylärt heparin (dalteparin) [7, 15-20]. I studierna har många olika cancertyper och stadier av sjukdom inkluderats, vilket gör att antalet patienter för vissa ovanligare tumörtyper är begränsat. I första hand rekommenderas peroral faktor Xa-hämmare vid cancerassocierad venös trombos.

För vissa patientgrupper rekommenderas i första hand LMH. Det gäller patienter med

- befintlig intraluminal tumör i övre GI-kanal (esofagus- och ventrikelcancer)
- primär hjärntumör*
- hjärnmetastaser*
- akut leukemi*
- annan hematologisk malignitet med ökad blödningsrisk*
- risk för läkemedelsinteraktioner med DOAK, se avsnitt 1.4.7.1 Läkemedelsinteraktioner mellan DOAK och antitumorala läkemedel
- illamående
- kräkningar
- trombocytopeni med tpk < 50 x 10^9 L (dosreducera LMH med 50 % vid trombocytvärden mellan 25–50 x 10^9/l)
- grav leversvikt (bilirubin > 3 x övre referens, Child-Pugh C)
- eGFR < 30 ml/min.
- extrem undervikt eller övervikt (< 40 eller > 150 kg) Välj LMH (med kontroll av anti-Xa aktivitet), alternativt VKA.

* Vid primär hjärntumör eller hjärnmetastaser samt vid hematologiska maligniteter med ökad blödningsrisk (exempelvis akut leukemi) finns det ingen kontraindikation för DOAK. Men evidensen är svag och internationella rekommendationer är inte helt eniga. LMH är i dessa fall det mer beprövade alternativet. I vissa fall kan peroral FXa-hämmare vara aktuella som behandling även i dessa patientgrupper, efter noggrant individuellt ställningstagande.

1.4.2 Behandlingstid

Behandling med antikoagulantia rekommenderas att ske under minst 6 månader. Längre tids behandling med antikoagulantia rekommenderas om patienten

- har en aktiv cancersjukdom (kvarvarande tumörbörda)
- är under pågående antitumoral behandling
- har en metastaserad cancersjukdom.

Remissversion

Undantag är kateterassocierad trombos, där minst 3 månaders behandling rekommenderas. Därefter ska behandlingen fortsätta tills vidare så länge infarten sitter kvar. Efter att infarten har avlägsnats behålls antikoagulantia i minst en vecka, eller längre efter en individuell bedömning.

Generellt rekommenderas inte dosreduktion av antikoagulantia vid behandling av cancerassocierad trombos. Individuell bedömning och övervägande av risk kontra nytta måste dock alltid göras.

1.4.3 Recidiv av venös trombos under pågående behandling med antikoagulantia

Om det finns misstanke om att patienten fått recidiv av venös trombos under tiden som hen får behandling med antikoagulantia, använd objektiv diagnostik för att säkerställa att det verkligen rör sig om ett recidiv.

- Kontrollera följsamhet till antikoagulantiabehandlingen.
- Kontrollera att patienten har behandlats med adekvat dos av antikoagulantia.
- Kontrollera eventuella läkemedelsinteraktioner som minskar behandlingseffekten av DOAK.
- Vid LMH behandling – kontrollera TPK och uteslut eventuell HIT (heparininducerad trombocytopeni).
- Ta eventuellt prover för analys av antifosfolipidantikroppar (lupus antikoagulans, kardiolipin antikropp, beta-2 glykoprotein1).

När punkterna här ovanför är genomförda, rekommenderas i första hand dosökning av LMH med 25 %, eller byte från DOAK till LMH i terapeutisk dos. Vid fynd av antifosfolipidantikroppar är warfarin förstahandspreparat om LMH inte anses vara lämplig eller vid recidiv av VTE trots adekvata LMH doser. Sätt endast in vena cava-filter i undantagsfall.

1.4.4 Profylax av venös trombos

Ofta ges profylax med LMH i standarddos till immobiliserade patienter med cancer som skydd mot VTE. Ambulanta patienter rekommenderas i normalfallet inte trombosprofylax.

Undantaget är patienter med multipelt myelom. De har en 9 gånger högre risk för VTE vid behandling med antiangiogenesbaserade regimer (imider) och ska därför få trombosprofylax även ambulant. Till lågriskpatienter med myelom rekommenderas acetylsalicylsyra (trombyl) och till högriskpatienter LMH. Om patienten tillhör låg- eller högriskgrupp avgörs genom att väga samman riskfaktorer. För värdering av riskfaktorer, var god se Nationellt vårdprogram myelom. (*referens kommer*). Se även Nationellt vårdprogram myelom.

Khorana score är en validerad riskskattningsskala för att identifiera vilka ambulanta patienter med cancer som behandlas med kemoterapi som har ökad risk för trombos. Systemet används internationellt men är inte del av den etablerade kliniska praxisen i Sverige.

Profylax med Apixaban i dosen 2.5 mg 1 x 2 alternativt Rivaroxaban i dosen 10 mg 1 x 1 kan *övervägas* till ambulanta patienter med cancer och Khorana score ≥ 2, där ny kemoterapi planeras. Ta hänsyn till riskfaktorer för blödning.

Remissversion

1.4.5 Hepariner

Det finns bra alternativ för att behandla venös tromboembolism hos utvalda patienter med cancer och venös trombos eller förmaksflimmer, där DOAK är kontraindicerat. Dosera läkemedlet enligt FASS [12]. Alternativen är:

- lågmolekylärt heparin (LMH)
- dalteparin (Fragmin®)
- tinzaparin (Innohep®)
- enoxaparin (Klexane®)
- fondaparinux (Arixtra®)

Ofraktionerat heparin eller LMH i 2-dosförfarande är förstahandsvalet vid akut lungemboli och instabil hemodynamik, där trombolysbehandling kan bli aktuellt.

1.4.6 Warfarin

Warfarin är det enda behandlingsvalet vid mekanisk hjärtklaffsprotes. Vid övriga indikationer bör warfarin undvikas hos patienter med cancer på grund av svårigheter att hålla god behandlingskvalitet, samt ett flertal interaktioner av betydelse [12].

1.4.7 DOAK

Observera att detta stycke avser doser och regim vid VTE.

Direkta orala antikoagulantia (DOAK) utgörs av tre faktor Xa-hämmare: apixaban (Eliquis®), edoxaban (Lixiana®) och rivaroxaban (Xarelto®), samt en faktor IIa-hämmare, dabigatran (Pradaxa®) [12].

Tabell 1. Dosering av DOAK

Generiskt namn	Preparatnamn, generika, standarddos	Vid cancerassocierad VTE Behandling vid diagnos	Vid förmaksflimmer, kriterier för sänkt dos	Antidot	Kommentar
Apixaban	Eliquis® 5 mg x 2	10 mg x 2 i 7 dagar, därefter 5 mg x 2	2,5 mg x 2 vid • eGFR 15–29, eller vid två av: • vikt ≤ 60 kg • kreatinin > 133 • ålder > 80 år	Nej	
Dabigatran*	Pradaxa® 150 mg x 2	Ej studerat vid cVTE	110 mg x 2 vid • eGFR 30–50 • ≥ 80 år • verapamilbehandling • överväg sänkt dos vid ökad	Ja	Kan ej krossas eller dos-dispenseras, kräver särskild dosett p.g.a. fuktkänslighet. Dyspepsi

Delversion

			blödningsrisk eller gastritbesvär		vanlig biverkan.
Rivaroxaban	Xarelto® 20 mg x 1	15 mg x 2 i 21 dagar, därefter 20 mg x 1	15 mg x 1 vid • eGFR 15–49	Nej	Intag i samband med måltid rekommenderas.
Edoxaban	Lixiana® 60 mg x 1	Lågmolekylärt heparin subcutant i 5 dagar, därefter 60 mg x 1	30mg x 1 vid • eGFR 15–50 • vikt ≤ 60 kg	Nej	

Dabigatran är mest känslig för nedsatt njurfunktion, men har samtidigt en fungerande antidot. (Se avsnitt Handläggning och behandling av blödningar hos patienter med cancer)

DOAK ska inte användas vid antifosfolipidantikroppssyndrom eller mekanisk hjärtklaffsprotes [12, 21].

1.4.7.1 Läkemedelsinteraktioner mellan DOAK och antitumorala läkemedel

Det finns potentiella läkemedelsinteraktioner mellan DOAK och en del antitumorala läkemedel. Dock är de flesta data prekliniska – den verkliga effekten av kombinationsbehandlingen är i många fall otillräckligt studerad. När man bedömer risken för interaktioner bör man även ta hänsyn till bland annat polyfarmaci och samsjuklighet [22, 23].

Apixaban och rivaroxaban metaboliseras av CYP3A4 och påverkas av plasmaglykoprotein (P-gp), ett transportprotein.

Edoxaban påverkas av P-gp men endast i liten utsträckning av CYP3A4 [22, 24].

Dabigatran metaboliseras på liknande sätt som edoxaban, men är inte studerat hos cancerpatienter.

Undvik att kombinera apixaban eller rivaroxaban med läkemedel som är starka hämmare av både CYP3A4 och P-gp. Om de kombineras ökar plasmakoncentrationerna av apixaban och rivaroxaban signifikant, vilket kan leda till ökad blödningsrisk. Mindre klinisk effekt ses när hämningen endast rör antingen CYP3A4 eller P-gp. Även plasmakoncentrationerna av edoxaban kan öka vid stark hämning av P-gp.

Starka inducerare av CYP3A4/P-gp minskar plasmanivåerna av DOAK, med risk för suboptimal antikoagulerande effekt.

DOAK tros inte påverka metabolismen av antitumorala läkemedel [23].

En sammanfattning av den aktuella kunskapen kring farmakokinetiska interaktioner mellan DOAK och vissa antitumorala läkemedel finns i Tabell 2. Läkemedelsinteraktioner mellan DOAK och antitumorala läkemedel.

Remissversion

1.4.7.1.1 Onkologiska läkemedel som har kända farmakokinetiska interaktioner med DOAK

Obs! Icke-onkologiska preparat med kända farmakokinetiska interaktioner med DOAK, såsom flertalet antiarytmika, antiepileptika, antibiotika samt antimykotika är **inte** med i tabellen. För dessa preparat hänvisas till sedvanliga interaktionsdatabaser.

Kodning:

- **+/-:** Induktion respektive hämning av P-gp/CYP3A4.
- **Röd:** Undvik detta preparat, välj i stället LMH.
- **Orange:** Avstå helst detta preparat, alternativt använd det med stor försiktighet.
- **Gul:** Preparatet kan användas med försiktighet, men ta hänsyn till risker vid polyfarmaci.
- **Grön:** Preparatet kan användas, risken för signifikant interaktion är mycket liten.

Tabell 2. Läkemedelsinteraktioner mellan DOAK och antitumorala läkemedel.

Läkemedel	P-gp	CYP3A4	Apixaban/*Eliquis* Rivaroxaban /*Xarelto*	Edoxaban/*Lixiana* (Dabigatran/*Pradaxa*)
Abirateron		--	Använd med försiktighet	Kan användas
Amiodaron	- -		Använd med stor försiktighet	Använd med stor försiktighet
Anastrozol		-	Kan användas	Kan användas
Apalutamid	++	++	Använd med stor försiktighet	Använd med stor försiktighet
Aprepitant		--	Använd med försiktighet	Kan användas
Betametason		++	Använd med försiktighet	Kan användas
Bikalutamid		--	Använd med försiktighet	Kan användas
Cyklofosfamid		-	Kan användas	Kan användas
Ciklosporin	--	--	Använd med stor försiktighet	Använd med stor försiktighet
Darolutamid		+	Kan användas	Kan användas
Dasatinib		-	Kan användas	Kan användas
Dexametason	+	++	Använd med försiktighet	Använd med försiktighet
Docetaxel		+	Kan användas	Kan användas
Enzalutamid	--	+++	Undvik preparat	Undvik preparat
Eribulin		-	Kan användas	Kan användas
Etoposid		-	Kan användas	Kan användas
Ifosfamid		-	Kan användas	Kan användas
Imatinib	--	--	Använd med stor försiktighet	Använd med stor försiktighet
Krizotinib	--	--	Använd med stor försiktighet	Använd med stor försiktighet
Lapatinib	--	-	Använd med stor försiktighet	Använd med stor försiktighet
Lomustin		-	Kan användas	Kan användas
Nilotinib	--	--	Använd med stor försiktighet	Använd med stor försiktighet
Paklitaxel		++	Använd med försiktighet	Kan användas
Palbo-/Ribociklib	--	--	Använd med stor försiktighet	Använd med stor försiktighet

Remiss

Prednisolon		++	Använd med försiktighet	Kan användas
Sunitinib	--	-	Använd med stor försiktighet	Använd med stor försiktighet
Takrolimus	-	-	Använd med försiktighet	Använd med försiktighet
Tamoxifen	--	-	Använd med stor försiktighet	Använd med stor försiktighet
Temsirolimus		-	Kan användas	Kan användas
Vandetanib	--		Använd med stor försiktighet	Använd med stor försiktighet
Vemurafenib	--	++	Använd med stor försiktighet	Använd med stor försiktighet
Vinblastin		-	Kan användas	Kan användas
Vinkristin/Vinorelbin		-	Kan användas	Kan användas

Interaktionsdatabas för antitumorala läkemedel.

*1.4.7.1.2 Övriga granskade onkologiska preparat utan kända **farmakokinetiska** interaktioner med DOAK*

- Bendamustin
- Bevacizumab
- Bleomycin
- Cetuximab
- Cisplatin
- Cytarabin
- Dakarbazin
- Doxorubicin
- Epirubicin
- Erlotinib
- Everolimus
- Filgrastim
- Fluorouracil (inklusive Kapecitabin)
- Fulvestrant
- Gefitinib
- Gemcitabin
- Idarubicin
- Irinotekan
- Karboplatin
- Leuprorelin
- Melfalan
- Metoklopramid
- Metotrexat
- Mitomycin
- Mitoxantron
- Ondansetron

Remissversion

- Oxaliplatin
- Palonosetron
- Pemetrexed
- Rituximab
- Sorafenib
- Temozolomid
- Topotekan
- Trastuzumab

1.4.7.1.3 Onkologiska läkemedel med kända farmakodynamiska interaktioner med DOAK

Obs! Icke-onkologiska preparat med kända farmakodynamiska interaktioner med DOAK, såsom ASA, trombocythämmare, andra antikoagulantia beskrivs inte här. I dessa fall rekommenderas konsultation med kardiolog eller koagulationsspecialist.

Antitumorala läkemedel som inverkar på angiogenesen, såsom Axitinib, Bevacizumab, Kabozantinib, Lenvatinib, Pazopanib, Ramucirumab, Regorafenib, Sorafenib, Sunitinib och Vandetanib, har visat ökad risk för blödning när de kombinerats med antikoagulantia (både LMH och DOAK) [25]. Använd kombinationen med försiktighet.

Antitumorala läkemedel som hämmar Brutons tyrosinkinas, såsom Acalabrutinib och Ibrutinib, har visat ökad risk för blödning [26]. särskilt när de kombinerats med DOAK [27]. Orsaken är sannolikt en direkt hämmande effekt på trombocyter av dessa läkemedel. Använd kombinationen med försiktighet.

1.5 Handläggning och behandling av blödningar hos patienter med cancer

Patienter med cancer har en ökad risk för blödningar, och blödningar kan vara debutsymtom vid en cancersjukdom. Det är välkänt att en behandling med antitrombotiska läkemedel kan trigga blödningar från en okänd tumör [28] [29]. Patienter med cancer som behandlas med antikoagulantia eller trombocythämmare har samtidigt en ökad risk för blödningskomplikationer [29]. Med DOAK är risken ökad, framför allt när det gäller blödningar från gastrointestinalkanalen och urinvägarna. Patienter med hjärntumör och hjärnmetastaser är inte inkluderade i studierna, och där saknas evidens.

Särskilda övriga riskfaktorer är

- ålder
- nedsatt njurfunktion
- trombocytopeni eller annan koagulationspåverkan.

1.5.1 Handläggning av blödningar hos patienter med cancer som behandlas med antitrombotiska läkemedel

Följ stegen här nedanför för att handlägga en blödning hos en patient med cancer som behandlas med antitrombotiska läkemedel.

Remissversion

1. Diagnostisera och lokalisera blödningskällan.
2. Kontrollera laboratorieprover:
   a. blodstatus
   b. PK(INR)
   c. APTT
   d. kreatinin
   Kontrollera även eventuellt prover för fibrinogen. Om det finns tillgängligt, kontrollera antiFXa-apixaban, anti-FXa-rivaroxaban, anti-FXa-edoxaban och bestäm dabigatranaktivitiet. Analysera för trombocytfunktion om det är relevant, såsom Multiplate.
3. Använd all möjlig lokal blodstillning.
4. Om blödningen är massiv – kontakta IVA- eller narkosläkare. Handlägg enligt vårdprogrammet: https://www.ssth.se/.
5. Ifall med kliniskt relevant blödning är grundregeln att trombocythämmare eller antikoagulantia ska seponeras. Det går sällan att få stopp på blödningar om man fortsätter med antitrombotisk behandling.

1.5.2 Läkemedel som kan användas vid blödning

Följande läkemedel kan användas om patienten har en blödning:

1. **Tranexamsyra:** finns i beredningsformerna tablett, brustablett, mixtur och injektionsvätska. För dosering, se FASS. Reducera dosen om patienten har njursvikt. Ska inte ges till patienter med makroskopisk hematuri, eftersom det finns risk för koagelbildning.
2. **Desmopressin (Octostim®):** frisätter FVIII Och Von Willebrandfaktor från endotel. Ska inte ges till barn under 2 år. Ger risk för vätskeretention och hyponatremi, särskilt vid upprepad dosering. Ger risk för försämring av hjärtsvikt och njursvikt relaterat till vätskeretention.
3. **Plasma:** Plasma innehåller alla koagulationsfaktorer och koagulationshämmare. I de flesta fall används lagrad plasma.
4. **Specifika koagulationsfaktorer:** diskutera med koagulations- eller hemostaskonsult. Specifika koagulationsfaktorer kan vara aktuella för patienter med stora blödförluster, känd blödningssjukdom eller förvärvad koagulopati.

Remissversion

Tabell 3. Läkemedel vid blödning

Substans	Preparat	Indikation	Dos	Obs
K-vitamin	Konakion	Reversera K-vitaminbrist vid förhöjt PK(INR) hos patienter med Warfarinbehandling eller reell K-vitatminbrist sekundärt t.ex.	Se FASS	K-vitamin reverserar ej effekten av DOAK eller LMH.
Tranexamsyra	Cyklokapron® Cyklo-F® Stratraxen®	Olika typer av blödningar. Ökad fibrinolys.	Se FASS	Ges inte vid makroskopisk hematuri. Försiktighet vid akut trombossjukdom.
Desmopressin	Octostim®	1) Von Willebrandssjukdom typ 1 2) Trombocytfunktionsdefekt 3) Mild hemofili A 4) Andra förvärvade blödningstillstånd	Se FASS	Risk för hyponatremi och vätsekretention. Frisätter VWF och FVIII från endotelceller. Kombinera om möjligt med tranexamsyra.
Plasma		Innehåller alla koagulationsfaktorer samt koagulationshämmare.		
PCC (Protrombinkomplexkoncentrat)	Confidex® Ocplex®	Reversering av effekt av Warfarin vid blödning och/eller kirurgi Används också vid behandling av blödning hos patienter med behandling med perorala FXa-hämmare (apixaban, rivaroxaban, edoxaban), se www.ssth.se.	www.ssth.se	
Idarucizumab	Praxbind	Specifik antidot mot dabigatran (Pradaxa).	Se FASS 5 g i.v.	Reverserar inte andra DOAK, warfarin eller LMH.

Protaminsulfat	Protamin	Reversar effekten av ofraktionerat heparin och till en del effekten av lågmolekylärt heparin.		Diskutera användning med specialist
FVIII-koncentrat		Hemofili A	Diskutera med koagulationsexpert	Specialistpreparat
FIX-koncentrat		Hemofili B	Se ovan	Specialistpreparat
VWF+FVIII-koncentrat		Von Willebrands sjukdom	Se ovan	Specialistpreparat
FVII-a		FVII-brist, massiv blödning	Se ovan	Specialistpreparat

[28-32]

Remissversion

1.6 Åtgärd inför ingrepp och operationer avseende antitrombotisk behandling hos cancerpatienter

Riktlinjerna baseras på Kliniska råd vid behandling med Non-vitamin K-beroende Orala AntiKoagulantia (NOAK), som är sammanställda av Svenska sällskapet för trombos och hemostas [33]. De baseras också på Orala antitrombotiska läkemedel vid blödning och inför kirurgi från Stockholms läns läkemedelskommitté [34] med anpassning till cancerpatienter.

Riktlinjerna täcker antitrombotisk behandling med DOAK, warfarin och LMH. När det gäller trombocythämmare hänvisar man till Kliniska råd vid kirurgi och blödning under behandling med perorala trombocythämmare från Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas [35].

Utvärdera följande faktorer inför ett ingrepp eller en operation för antitrombotisk behandling av cancerpatienter:

- Njurfunktion
- Ingreppets blödningsrisk
    - Högrisk:
        - lumbal punktion
        - spinalanestesi
        - neurokirurgiska ingrepp
        - toraxkirurgi
        - bukkirurgi
        - större ortopedisk kirurgi
        - biopsier i inre organ och djupa strukturer (intratorakalt, intraabdominalt, retroperitonealt)
        - TUR-P
        - gallvägsinterventioner
        - gastrostomi eller gastrojejunostomianläggning
        - urinvägsinterventioner.
    - Lågrisk:
        - pleuradrän
        - ascitesdrän
        - endoskopi med biopsi
        - prostata eller urinblåsebiopsi
        - radiofrekvensablation
        - benmärgsbiopsi
        - ytliga biopsier (lymfkörtlar, mjukdelar, bröst).
- Trombosrisk
    - Hög trombosrisk:
        - förmaksflimmer med tidigare embolisk TIA, stroke eller perifer emboli
        - nyligen (< 3 månader) genomgången venös trombos
        - lungemboli
        - TIA
        - ischemisk stroke eller perifer arteriell emboli

Remissversion

- tidigare trombos under behandling med antikoagulantia
- mekanisk hjärtklaffprotes.

Tabell 4. Utsättning av antitrombotisk behandling inför ingrepp eller operationer.

Läkemedel	eGFR > 30 ml/min och låg blödningsrisk	eGFR > 30 ml/min och hög blödningsrisk	Nedsatt eGFR (15–30 ml/min) och låg blödningsrisk	Nedsatt eGFR (15–30 ml/min) och hög blödningsrisk
Dabigatran	1 dag	2 dagar	2 dagar	4 dagar
Apixaban	1 dag	2 dagar	2 dagar	3 dagar
Rivaroxaban	1 dag	2 dagar	2 dagar	3 dagar
Edoxaban	1 dag	2 dagar	2 dagar	3 dagar
LMH	Inget uppehåll	Minst 12 (profylaxdos) till 24 (behandlingsdos) timmar	Inget uppehåll	Minst 12 (profylaxdos) till 24 (behandlingsdos) timmar
Warfarin (PK (INR) < 1.5 vid ingreppet)	5 dagar***	5 dagar***	5 dagar***	5 dagar***

*Tiden avser tid från sista dosen till ingreppet.
**Tiderna i tabeller utgör lägstanivå. En individuell bedömning av blödningsrisken och trombosrisken bör alltid göras.
*** Ha alltid kontakt med ordinerande mottagning eller koagulationsmottagning. Mindre ingrepp kan genomföras vid ett PK (INR) < 1.8–2.1 beroende på ingreppets art och uppskattad blödningsrisk [36].

Återinsättning av antikoagulantia efter ingreppet bestäms av operatören utifrån aktuellt hemostasläge och blödningsrisk. Utgå från följande tidangivelser:

- Lågriskingrepp: 6–8 timmar efter ingreppet eller nästa dag.
- Högriskingrepp utan behov av LMH profylax: 1–2 dagar efter ingreppet.
- Högriskingrepp med behov av LMH profylax: vid god hemostas (patienten ska inte samtidigt behandlas med både LMH och DOAK).

1.7 Referenser

1. Takada T, van Doorn S, Parpia S, de Wit K, Anderson DR, Stevens SM, et al. Diagnosing deep vein thrombosis in cancer patients with suspected symptoms: An individual participant data meta-analysis. J Thromb Haemost. 2020;18(9):2245-52.

2. Bleker SM, van Es N, van Gils L, Daams JG, Kleinjan A, Büller HR, et al. Clinical course of upper extremity deep vein thrombosis in patients with or without cancer: a systematic review. Thromb Res. 2016;140 Suppl 1:S81-8.
3. 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.
4. van Es N, van der Hulle T, van Es J, den Exter PL, Douma RA, Goekoop RJ, et al. PO-07 - Excluding pulmonary embolism in cancer patients using the Wells rule and age-adjusted D-dimer testing: an individual patient data meta-analysis. Thromb Res. 2016;140 Suppl 1:S179.
5. Roy PM, Penaloza A, Hugli O, Klok FA, Arnoux A, Elias A, et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. Eur Heart J. 2021;42(33):3146-57.
6. Ghazvinian R, Gottsäter A, Elf JL. Efficacy and safety of outpatient treatment with direct oral anticoagulation in pulmonary embolism. J Thromb Thrombolysis. 2018;45(2):319-24.
7. Riva N, Ageno W. Direct oral anticoagulants for unusual-site venous thromboembolism. Res Pract Thromb Haemost. 2021;5(2):265-77.
8. Riva N, Calleja-Agius J. Ovarian Vein Thrombosis: A Narrative Review. Hamostaseologie. 2021;41(4):257-66.
9. Duffett L, Kearon C, Rodger M, Carrier M. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thromb Haemost. 2019;119(3):479-89.
10. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. Arch Intern Med. 2003;163(14):1657-63.
11. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498.
12. 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.
13. Dangas GD, Weitz JI, Giustino G, Makkar R, Mehran R. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. J Am Coll Cardiol. 2016;68(24):2670-89.
14. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. [2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease]. G Ital Cardiol (Rome). 2022;23(5 Suppl 1):e1-e75.
15. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2018;378(7):615-24.
16. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol. 2018;36(20):2017-23.

Remissversion

17. 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.
18. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med. 2020;382(17):1599-607.
19. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin AC, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thromb Haemost. 2020;120(7):1128-36.
20. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC CardioOncol. 2020;2(3):428-40.
21. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021;160(6):2247-59.
22. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39(16):1330-93.
23. Riess H, Prandoni P, Harder S, Kreher S, Bauersachs R. Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: Potential for drug-drug interactions. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;132:169-79.
24. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. Oncologist. 2014;19(1):82-93.
25. Patel SH, George TL, Wang T-F, Vogt SM, Folefac E, Xu M, et al. Increased bleeding risk associated with concurrent vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and low-molecular-weight heparin. Cancer. 2021;127(6):938-45.
26. Wang J, Zhao A, Zhou H, Zhu J, Niu T. Risk of Bleeding Associated With Ibrutinib in Patients With B-Cell Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Pharmacol. 2020;11:580622.
27. Wang T-F, Baumann Kreuziger L, Leader A, Spectre G, Lim MY, Gahagan A, et al. Characteristics and outcomes of patients on concurrent direct oral anticoagulants and targeted anticancer therapies—TacDOAC registry: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Hemostasis and Malignancy. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2021;19(8):2068-81.
28. Raposeiras Roubín S, Abu Assi E, Barreiro Pardal C, Cespón Fernandez M, Muñoz Pousa I, Cobas Paz R, et al. New Cancer Diagnosis After Bleeding in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2020;9(22):e016836.
29. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, Marshall A, McBane RD, Zemla TJ, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2020;136(12):1433-41.
30. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-8.
31. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, van Es N, Beyer-Westendorf J, Carrier M, et al. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. Thromb Haemost. 2018;118(8):1439-49.

Remiss version

32. Angelini DE, Radivoyevitch T, McCrae KR, Khorana AA. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. Am J Hematol. 2019;94(7):780-5.
33. Hemostas SSfTo. Kliniska råd vid behandling med Non-vitamin K-beroende Orala AntiKoagulantia (NOAK: Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas; 2020 [Cited 2022-09-01]. Available from: https://www.ssth.se/wp-content/uploads/2020/01/NOAK-2001302698.pdf.
34. Orala antitrombotiska läkemedel vid blödning och inför kirurgi Stockholm: Stockholms läns landsting; 2017 [2022-09-01]. Available from: https://janusinfo.se/download/18.10adba9e1616f8edbc9c695/1535626533449/Orala-antitrombotiska-lakemedel-vid-blodning-och-infor-kirurgi-A5-2017.pdf.
35. Kliniska råd vid kirurgi och blödning under behandling med perorala trombocythämmare: Svenska Kardiologföreningen och Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas; 2020 [updated 2020-10-16Cited 2022-09-01]. Available from: https://www.ssth.se/wp-content/uploads/2020/10/Trombocytra%CC%8Ad.pdf.
36. Schött UCS, P. (Chair). Information från Läkemedelsverket nr 2 2006. Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel – behandlingsrekommendation Stockholm: Läkemedelsverket; 2006 [Cited 2022-09-01]. Available from: https://portal.research.lu.se/en/activities/information-fr%C3%A5n-l%C3%A4kemedelsverket-nr-2-2006-profylax-mot-och-reve.

1.8 Arbetsgrupp bilaga trombos och blödning

1.8.1 Arbetsgruppens medlemmar

- Margareta Holmström, ordförande, bitr. professor. Specialist internmedicin, hematologi och koagulations- och blödningsrubbningar, Linköpings universitet och Universitetssjukhuset i Linköping
- Anders Själander, professor. överläkare, specialist internmedicin, hematologi samt koagulations- och blödningsrubbningar, Umeå universitet och Sundsvalls sjukhus
- Antonios Valachis, docent. överläkare, onkologi, Universitetssjukhuset Örebro
- David Löfgren, överläkare, onkologi, Universitetssjukhuset Örebro
- Fariba Baghaei, med.dr., överläkare, specialist internmedicin, koagulations- och blödningsrubbningar, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
- Henning Gong, ST-läkare, onkologi, Skånes universitetssjukhus, Malmö
- Ioannis Katsoularis, överläkare, internmedicin och kardiologi, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
- Johan Elf, docent överläkare, koagulationscentrum, Skånes universitetssjukhus
- Malin Eickhoff, ST-läkare, onkologi, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping
- Per Ljungman, professor (em), överläkare, cellterapi och allogen stamcellstransplantation, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
- Sofia Ekdahl, överläkare, Medicin, geriatrik och akutmottagning östra, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Remissversion

1.8.2 Jäv och andra bindningar

Inga medlemmar i arbetsgruppen har pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Sydöst.

1.8.3 Bilagans förankring

Bilagan har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp. Remissversionen av bilagan har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av bilagan samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på bilagans innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

< Lista>

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har bilagan bearbetats och godkänts av arbetsgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

Remissversion

Remissversion