

**Sam Schulman**, docent, överläkare, koagulationsmottagningen, centrum för hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna ([sam.schulman@ks.se](mailto:sam.schulman@ks.se))

## Lågmolekylärt heparin – säkrare antikoagulant vid trombos och cancer

II Behandling av djup ventrombos sker numera i stor utsträckning med lågmolekylärt heparin i stället för med ofraktionerat heparin på grund av fördelar som minimalt behov av monitorering, god möjlighet till egenbehandling och poliklinisering av vården. Sedan några år har det varit känt att lågmolekylärt heparin även tycks medföra en överlevnadsfördel för patienter med trombos och cancer. Under det senaste året har resultat från ytterligare studier pekat i samma riktning, och det finns bl a därför skäl att se över vårdprogrammen för patienter med trombos och cancer.

### Initial behandling av venös tromboembolism

I en Cochrane-rapport om lågmolekylärt heparin utfördes en metaanalys av dödligheten under tre månader efter behandling med lågmolekylärt heparin eller ofraktionerat heparin [1]. I elva studier var mortaliteten 6,4 respektive 8,0 procent, motsvarande en oddskvot på 0,78 (99 procents konfidensintervall 0,62–0,99). Detta var uteslutande en effekt av den minskade mortaliteten i subgruppen patienter med trombos och malignitet, där motsvarande resultat var 14 och 24 procent (oddskvot 0,53; 95 procents konfidensintervall 0,33–0,85). En absolut riskreduktion på 10 procentenheter för dödlighet hos patienter med cancer med så enkla medel är imponerande – om det är sant.

En större studie på patienter med submassiv lungemboli [2] liksom subgruppsanalyser av patienter med lungemboli i flera studier av venös tromboembolism har visat att lågmolekylärt heparin är lika effektivt som ofraktionerat heparin för att förhindra progress eller recidiv. Med tanke på dels den goda möjligheten till behandling i hemmet, dels att patienter med cancer ofta önskar undvika ytterligare vistelse på sjukhus är det således rimligt att akutbehandlingen av djup ventrombos och/eller submassiv lungemboli utgörs av lågmolekylärt heparin i stället för av ofraktionerat heparin, även för patienter med cancer. Den rekommenderade försiktigheten med lågmolekylärt heparin vid njurinsufficiens gäller naturligtvis också för patienter med malignitet.

### Sekundärprofylax med lågmolekylärt heparin

Fem randomiserade studier, där sekundärprofylax med lågmolekylärt heparin eller vitamin K-antagonister givits, har granskats i en annan Cochrane-rapport [3]. Ingen statistiskt signifikant skillnad sågs beträffande recidiv, blödning eller mortalitet. Därefter har en studie (CANTHANOX) publice-

### Sammanfattat



Flera studier från de senaste åren har visat att lågmolekylärt heparin ger bättre effekt och/eller ökad säkerhet från blödningssynpunkt jämfört med både ofraktionerat heparin vid akutbehandling och vitamin K-antagonister vid sekundärprofylax efter venös tromboembolism hos cancerpatienter.

Det finns dessutom data från flera studier som talar för förlängd överlevnad hos cancerpatienter som behandlats med lågmolekylärt heparin.

Ett vårdprogram för patienter med cancer och djup ventrombos eller lungemboli baserat på dessa resultat har använts med god erfarenhet på Radiumhemmet.

rats där man enbart inkluderade patienter med venös tromboembolism och cancer [4]. Man såg en trend till lägre frekvens för vartdera av effektmåten död, recidiv och allvarlig blödning av behandling med lågmolekylärt heparin under minst tre månader.

Behandling med vitamin K-antagonister stöter på många praktiska problem hos patienter med malignitet, såsom interaktioner med antibiotika, analgetika och cytostatika, rubbad absorption vid gastrointestinala funktionsstörningar, komplicerade rutiner vid biopsier eller operationer och täta provtagningar på en patientgrupp som redan har nog av detta. Här innebär behandling med lågmolekylärt heparin fördelar.

### CLOT-studien

I den nyligen publicerade CLOT-studien randomiserades 672 patienter med samtidig cancer och proximal djup ventrombos och/eller lungemboli till sekundärprofylax med en vitamin K-antagonist eller lågmolekylärt heparin under sex månader efter att initialt ha behandlats med standarddos dalteparin (200 IE/kg en gång per dygn) [5]. Lågmolekylärt heparin-gruppen fortsatte med den initiala dosen dalteparin första månaden och därefter 150 IE/kg dagligen fem månader

**Tabell I.** Effekt på mortalitet av långtidsbehandling med lågmolekylärt heparin (LMH) vid cancer med eller utan venös tromboembolism. VKA = vitamin K-antagonist.

Studie <sup>1</sup>	n <sup>2</sup>	Samtidig venös tromboembolism	Behandlingstid	LMH, procent	Jämförelse Behandling/Procent	P-värde
CANTHANOX [4]	146	Ja	≥3 mån	11,3	VKA/22,7	0,07
CLOT [5]	672	Ja	6 mån	39	VKA/41	0,53
CLOT, subgrupp <sup>3</sup> [6]	150	Ja	6 mån	20	VKA/35	0,03
LITE [7]	200	Ja	3 mån	47	VKA/47	1,0
ONCENOX [8]	102	Ja	6 mån	22	VKA/29	NS
FAMOUS [11]	385	Nej	12 mån	54	Ingen/59	0,29
FAMOUS, subgrupp <sup>3,4</sup> [11]	102	Nej	12 mån	43,5 mån	Ingen/24,3 mån	0,03
MALT <sup>4</sup> [12]	302	Nej	9 mån	7,7 mån	Ingen/5,6 mån	0,024
MALT, subgrupp <sup>3,4</sup> [12]	123	Nej	9 mån	16,5 mån	Ingen/7,4 mån	0,019
Ozlem, Turkiet	84	Nej	6 mån?	70	Ingen/89	NS

<sup>1</sup>Akronym eller första författare.

<sup>2</sup>Totalt antal inkluderade patienter.

<sup>3</sup>Subgrupp med bättre prognos vid inklusion i studien.

<sup>4</sup>Resultatet finns ej rapporterat som mortalitet i procent utan som medianöverlevnad i tid.

till. I den artikeln redovisas en statistiskt signifikant reduktion av recidiv i venös tromboembolism med lågmolekylärt heparin (9 mot 17 procent, riskkvot 0,48;  $P=0,002$ ) utan någon skillnad i allvarliga blödningar eller mortalitet under sex månader.

Vid en kongress sommaren 2003 (International Society on Thrombosis and Haemostasis, Birmingham, Storbritannien, 12–18 juli) rapporterades dock ytterligare data från tolv månadersuppföljningen [6]. Hos patienter med initialt metastaserande cancer sågs fortfarande ingen skillnad i mortalitet mellan lågmolekylärt heparin- och vitamin K-antagonistgrupperna (riskkvot 1,1;  $P=0,46$ ). Däremot uppvisade patienter utan metastaser lägre mortalitet om de fått lågmolekylärt heparin (riskkvot 0,50; 95 procents konfidensintervall 0,27–0,95;  $P=0,03$ ). Man kan spekulera över om de som redan hade metastaser var så sjuka att en eventuell antineoplastisk effekt av lågmolekylärt heparin var alldeles för svag.

### LITE-studien

Vid samma kongress som ovan rapporterades preliminära data från en annan studie på 739 patienter med venös tromboembolism, varav 200 med cancer [7]. Patienterna randomiserades till lågmolekylärt heparin, tinzaparin 175 IE/kg och dygn eller initialt ofraktionerat heparin följt av warfarin under tre månader. Här utföll antalet blödningar signifikant till lågmolekylärt heparin-gruppens fördel (12 mot 17 allvarliga och 36 mot 56 mindre allvarliga blödningar, riskkvot 0,66 för totalantalet) utan någon skillnad i överlevnad efter ett år (47 avlidna av 100 i vardera subgruppen med cancer). Dock var dessa patienter mycket sjuka, vilket ettårsmortaliteten indikerar.

### ONCENOX-studien

Ytterligare en studierapport på kongressen redovisade ett begränsat material på 102 patienter med cancer och venös tromboembolism [8]. Patienterna randomiserades till sex månader med enoxaparin 1 mg/kg och dygn eller 1,5 mg/kg och dygn eller warfarin (INR 2–3). Man fann inga skillnader beträffande recidiv, mortalitet eller blödningar. En sammanvägd analys av cancerpatienterna i CANTHANOX, CLOT, LITE och ONCENOX visade att trombosrecidiv diagnostiserades hos 37 av 565 med LMH (6,5 procent) mot 69 av 542 med vitamin K-antagonister (12 procent), vilket var statistiskt signifikant.

### Lågmolekylärt heparin vid cancer utan trombos

Med resultat från Cochrane-analysen [1] samt äldre studier [9, 10] som pekar mot överlevnadsfördelar efter behandling med

lågmolekylärt heparin har detta medel givits även till cancerpatienter utan trombos i FAMOUS-studien, i MALT-studien och i en turkisk studie.

FAMOUS-studien visade ingen statistiskt signifikant effekt på överlevnad i hela materialet, men för de 102 patienter som från början förutsågs ha bättre prognos förlängde dalteparin medianöverlevnaden från 24,3 till 43,5 månader [11].

I MALT-studien från Nederländerna inkluderades under sju år 302 patienter till behandling med nadroparin eller placebo under 280 dagar [12]. Medianöverlevnad var 7,7 månader i lågmolekylärt heparin-gruppen mot 5,6 månader i placebogruppen (relativ risk 1,39; 95 procents konfidensintervall 1,04–1,84;  $P=0,024$ ).

För de 123 patienter som hade en förväntad överlevnad överstigande 6 månader vid inklusion i studien var skillnaden ännu större – 16,5 mot 7,4 månader (relativ risk 1,67; 95 procents konfidensintervall 1,09–2,57;  $P=0,019$ ).

Slutligen rapporterades från en turkisk studie på 82 patienter med småcellig lungcancer [Ozlem, pers medd, 2003]. De behandlades med cellgifter med eller utan lågmolekylärt heparin, och 30 respektive 11 procent överlevde sex månader (medianöverlevnad 13 respektive 8 månader).

### Konklusion

Vid långtidsbehandling av venös tromboembolism hos patienter med cancer förefaller således lågmolekylärt heparin resultera i antingen färre blödningar eller färre recidiv i jämförelse med vitamin K-antagonister. Huruvida det är effekten eller säkerheten som förbättras beror antagligen på doseringen av medlen. Dessutom talar resultaten från två av fyra studier för att även mortaliteten reduceras med lågmolekylärt heparin, åtminstone hos de cancerpatienter som inte har mycket dålig prognos redan vid trombosinsjukandet. Detta stöds av resultaten från tre studier med lågmolekylärt heparin på patienter med cancer utan venös tromboembolism.

Dessa fördelar, tillsammans med de praktiska fördelar som diskuterats ovan, innebär att sekundärprofylax efter venös tromboembolism hos patienter med cancer i första hand bör ges med lågmolekylärt heparin och inte med warfarin, förutsatt att njurfunktionen är normal.

Vid de onkologiska klinikerna på Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, används sedan hösten 2002 ett sådant vårdprogram, vars huvudpunkter sammanfattats i Fakta 1, med stor uppskattning av kollegerna. Ett vårdprogram av denna typ borde därför vara av intresse för andra kliniker där patienter med cancer och venös tromboembolism behandlas. Vårdprogrammet i sin helhet kan erhållas från ar-

**ANNONS**

**ANNONS**

## II Fakta 1

### Huvudpunkter i lokalt vårdprogram för behandling av patienter med cancer och venös tromboembolism (Radiumhemmet)

#### Provtagning före behandlingsstart

APTT, PK, Hb, trombocytal, kreatinin. Vid trombolys även fibrinogen. I allmänhet väntar man inte in provsvaren innan första dosen heparin ges.

#### Akutbehandling

Trombolytisk behandling är i allmänhet sällan indicerad på grund av den begränsade vinsten i förhållande till den stora blödningsrisken vid tumörsjukdom. Vid lungemboli med chock är t-PA (Actilyse) indicerat:

- Actilyse 10 mg bolus intravenöst under 1–2 minuter + 90 mg i infusion på 2 timmar.

För majoriteten av patienter bör akutbehandlingen utgöras av lågmolekylärt heparin (LMH).

Ofraktionerat heparin ges dock till patienter med: lungemboli med högersvikt eller vid chock (efter t-PA), vena cava-trombos, massiv trombos i nedre extremitetens vener med flegmasibild (kraftigt svullet ben, uttalade smärtor, cyanos eller blek hudfärg) eller njurinsufficiens (kreatinin >200 µmol/l):

- Heparin 80 IE/kg intravenöst + infusion med 250 IE/kg i 250 ml NaCl/12 timmar, sedan nytt dropp.
- Monitorering med APTT 4 timmar efter det att första infusionen påbörjats, annars 1 gång/dygn – ej natttid på grund av dygnsvariation! Målområde: cirka 1,5–3 gånger över normalvärdet.

#### Lågmolekylärt heparin

T ex dalteparin 200 IE/kg subkutant 1 gång/dygn, helst på morgonen. Om första dosen inte ges på morgonen reduceras den i proportion till den tid som återstår till följande morgon.

Monitorering: Ingen.

#### Sekundärprofylax

Det finns anledning att överväga sekundärprofylax med LMH för samtliga patienter med cancer och tromboembolism, där Waran tidigare varit förstahandsvalet.

Kontraindikation: Njurinsufficiens.

Dos: Efter 1 vecka med »fulldos« LMH går man över till profylax i förhöjd dos, dvs 10 000 IE subkutant 1 gång/dag.

Monitorering: Ingen.

Om Waran skall ges som sekundärprofylax insätts det så snart som möjligt efter diagnostillfället, gärna dag 1. Akutbehandlingen utsätts efter tidigast 5 dygn men inte innan PK-INR (international normalized ratio) är terapeutiskt 2 dagar i rad.

Monitorering: PK tas initialt dagligen. När terapeutiskt PK uppnåtts 2 dagar i rad drygas intervallen mellan proven ut till 1 vecka. Vid kvarstående terapeutisk nivå drygas intervallet stegvis ut till 1 gång/månad.

Duration av sekundärprofylax: Minst 6 månader men vanligen så länge patienten har aktiv cancer.

med lågmolekylärt heparin på sådana patienter bör även fortsättningsvis ske enbart inom ramen för kliniska studier.

\*  
Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

#### Referenser

1. van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW, Castro AA, Clark OA, Atallah AN, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 2002.
2. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. N Engl J Med 1997;337:663-9.
3. van der Heijden JF, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 2002.
4. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. Arch Intern Med 2002;162:1729-35.
5. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003;349:146-53.
6. Lee AY, Julian JA, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, et al. Long-term treatment with dalteparin low-molecular-weight heparin (LMWH) may improve survival in patients with non-metastatic malignancy and venous thromboembolism (VTE) [abstract]. J Thromb Haemost 2003;2(Suppl):OC004.
7. Hull R, Pineo GF, Mah AF, Brant RF, for the LITE Investigators. A randomized trial evaluating long-term low-molecular-weight heparin therapy for three months vs. intravenous heparin followed by warfarin sodium in patients with current cancer [abstract]. J Thromb Haemost 2003;2(Suppl):P1373a.
8. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas J, Lyons MR, Cort S. Secondary prevention of venous thromboembolic events (VTE) in patients with active malignancy: a randomized study of enoxaparin sodium alone vs. initial enoxaparin sodium followed by warfarin for a 180-day period [abstract]. J Thromb Haemost 2003;2(Suppl):OC194.
9. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, Levine M, Prins MH, Büller HR. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. Thromb Haemost 1999;82:947-52.
10. Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, Capron F, Dautzenberg B, Delaisement C, et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. Cancer 1994;74:38-45.
11. Kakkar A, Levine MN, Kadziola Z, Low V, Patel H, Williamson RCN, et al. Low molecular weight heparin therapy and survival in patients with malignant disease [abstract]. J Thromb Haemost 2003;2(Suppl):Po843.
12. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten JM, Büller HR. Malignancy and low-molecular weight-heparin therapy: the MALT trial [abstract]. J Thromb Haemost 2003;2(Suppl):OC195.



= artikeln är referentgranskad

tikelförfattaren. Däremot är det ännu för tidigt att förorda allmän behandling av cancerpatienter (utan venös tromboembolism) med lågmolekylärt heparin. Vi vet inte om effekten på mortaliteten är begränsad till vissa cancerformer eller om det räcker att ge lågmolekylärt heparin en begränsad tid – och i så fall hur länge – för att uppnå denna effekt. Behandling