

Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af venøs tromboembolisme hos patienter med kræft



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil udarbejde behandlingsvejledningen. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin kliniske rækkefølge af lægemidlerne på. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, de lægemidler Medicinrådet vurderer og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	27. januar 2020
Dokumentnummer	100551
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 27. januar 2021



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	4
2.	Baggrund	5
3.	Introduktion	5
3.1	Venøs tromboembolisme hos patienter med kræft	5
3.2	Behandling af venøs tromboembolisme hos patienter med kræft.....	6
3.3	Lægemidlerne	7
4.	Medicinerådets kliniske spørgsmål	9
4.1	Kliniske spørgsmål.....	9
4.1.1	Klinisk spørgsmål 1.....	9
4.1.2	Klinisk spørgsmål 2.....	10
4.2	Valg af effektmål	10
4.2.1	Kritiske effektmål	11
4.2.2	Vigtige effektmål	12
4.3	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	13
4.3.1	Patientværdier og præferencer	13
4.3.2	Subgrupper med forhøjet blødningsrisiko	13
5.	Øvrige forhold vedrørende behandling.....	14
5.1	Monitorering af effekt	14
5.2	Kriterier for opstart, skift og seponering	14
5.3	Lægemiddelinteraktioner	14
5.4	Bivirkninger	14
5.5	Behandlingsvarighed.....	14
6.	Klinisk sammenligningsgrundlag	15
7.	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	15
7.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	15
7.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier	16
7.3	Udvælgelse af litteratur	16
8.	Kvalitetsvurdering	17
9.	Databehandling og analyse.....	17
10.	Referencer	18
11.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinerådet	20



12. Versionslog 22



1. Begreber og forkortelser

ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical (Classification System)</i>
CI	Konfidensinterval
DOAK	Direkte orale antikoagulantia
DVT	Dyb venetrombose
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR	Hazard ratio
ITT	Intention-to-treat
LE	Lungeemboli
LMH	Lavmolekylær heparin
MeSH	Medical Subject Headings
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP	<i>Per-protocol</i>
RADS	Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
VTE	Venøs tromboemboli



2. Baggrund

Protokollen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende behandling og forebyggelse af venøse blodpropper hos kræftpatienter, fordi Medicinrådet den 10. april 2019 besluttede at udarbejde en behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af venøs tromboembolisme (VTE) hos kræftpatienter. Medicinrådet besluttede dette, fordi

- Terapiområdet er en væsentlig udgiftspost eller er i stærk udgiftsvækst, og det er sandsynligt, at to eller flere lægemidler kan ligestilles.
- Der er offentliggjort væsentlige nye data af betydning for terapiområdet, der undersøger effekten af direkte orale antikoagulantia overfor lavmolekylære hepariner. Datagrundlaget fra den tidligere RADS-vejledning [1] er derfor forældet.
- Terapiområdet rummer potentiale for øget ensartethed i behandlingen på tværs af regioner.

3. Introduktion

3.1 Venøs tromboembolisme hos patienter med kræft

Venøs tromboembolisme (VTE) omfatter blodpropper i de dybe vener i benet, bækkenet eller armen (dyb venetrombose, DVT) og blodpropper i lungerne (lungeemboli, LE). Både DVT og LE er akut opståede sygdomme.

Symptomer og kliniske fund forbundet med VTE inkluderer venestase, smerter, ødem og åndenød, men patienten kan også være uden symptomer (incidentelle fund f.eks. i forbindelse med scanninger). Hos patienter med VTE er der på sigt desuden risiko for en ny VTE og komplikationer i form af pulmonal hypertension efter LE og posttrombotisk syndrom efter DVT. Symptomerne ved pulmonal hypertension er vejrtrækningsproblemer ved anstrengelse, træthed, nedsat funktionsniveau og evt. problemer med besvimelse. Posttrombotisk syndrom er en betegnelse for kronisk venøs insufficiens i det dybe venesystem efter tidligere DVT. Tilstanden er kendetegnet ved hudforandringer med kronisk ødem og evt. sår dannelse. Patienterne behandles for VTE for at afhjælpe de umiddelbart VTE-relaterede symptomer samt for at reducere risikoen for død på grund af LE, ny VTE samt senkomplikationer.

Den gennemsnitlige incidens af VTE i den danske befolkning er ca. 1-2 tilfælde/1.000 indbyggere pr. år. Incidensen stiger med alderen fra ca. 1/10.000 for personer under 40 år til ca. 1/100 hos personer over 60 år [2,3]. Ca. 20 % af patienter med VTE har en samtidig kræftdiagnose [4].

Patienter med kræft har en forhøjet risiko for VTE, idet incidensen af VTE hos indlagte patienter med kræft er omkring dobbelt så høj som hos tilsvarende patienter uden kræft



[5] og syv gange højere end baggrundsbefolkningen [6]. VTE er blandt de hyppigste dødsårsager hos kræftpatienter næstefter kræftsygdommen selv [7], og VTE er forbundet med en forværring af prognosen for kræftpatienter. I et dansk kohortestudie er der observeret en reduktion i 1-årsoverlevelsen fra 36 % hos kræftpatienter uden VTE til 12 % hos kræftpatienter med samtidig VTE på diagnosetidspunktet [8].

Den høje VTE-risiko hænger blandt andet sammen med, at kræftsygdomme medfører en øget koagulationsaktivitet, som medfører risiko for at udvikle VTE. VTE-patienter med kræft har som følge heraf også en forhøjet risiko for at udvikle ny VTE [9]. Hos VTE-patienter med kræft er der desuden særlige problemstillinger grundet komorbiditet, multifarmakologisk behandling med potentielle interaktionsproblemer, perioder med invasive indgreb samt behandling med kemoterapi. Bivirkninger til kræftbehandlingen i form af eksempelvis trombocytopeni og gastrointestinale læsioner kan medføre behov for pause i den antikoagulerende behandling med efterfølgende risiko for et nyt VTE-tilfælde.

3.2 Behandling af venøs tromboembolisme hos patienter med kræft

Formålet med behandling af VTE er at minimere 1) symptomer og risici forbundet med den akutte trombe, herunder proksimal spredning af DVT, 2) risikoen for udvikling af ny VTE, 3) udviklingen af højt blodtryk i lungernes blodkar (pulmonal hypertension) eller kronisk venøs insufficiens (post-trombotisk syndrom) på baggrund af henholdsvis LE og DVT.

Diagnostisk udredning og initial antikoagulationsbehandling af VTE varetages overvejende på akutafdelinger og medicinske afdelinger (for LE ofte kardiologiske afdelinger), hvorefter patienterne følges i ambulant regi eller via egen læge. Beslutningen om iværksættelse af behandling af VTE varetages af den læge, som henholdsvis rejser mistanken eller bekræfter diagnosen. Som udgangspunkt igangsættes behandling, den dag mistanken rejses. Diagnosen be- eller afkræftes samme dag eller inden for få dage.

Behandling af kræftpatienter med VTE består i dag af lavmolekylære hepariner (LMH) og har en anbefalet varighed på minimum 6 måneder men fortsættes generelt så længe, patienten fortsat har aktiv kræft og har gavn af behandlingen.

Fagudvalget anser patienter for at have aktiv kræft ved:

- Kræft diagnosticeret inden for de seneste 6 måneder
- Intraktable tumorer
- Ikke-radikalt opererede tumorer
- Recidiv af kræft
- Metastaserende kræft
- Pågående antineoplastisk behandling.



Patienter med non-melanom hudkræft er ikke medtaget som aktiv kræft pga. dens godartede natur. Patienter med kræft i klinisk stabil fase f.eks. kroniske myeloproliferative neoplasier, kronisk lymfatisk leukæmi, visse lavmaligne lymfomer eller knoglemarvskræft i remission har som udgangspunkt ikke aktiv kræft [9].

LMH-behandling er effektiv til at reducere risikoen for nye VTE-tilfælde hos kræftpatienter men har den primære ulempe, at den skal gives som daglige subkutane injektioner. Hovedparten af patienterne kan, afhængigt af deres almen tilstand, ofte selv varetage behandling efter oplæring i administration af en sygeplejerske.

Til behandling af VTE-patienter uden kræft anvendes også direkte orale antikoagulantia (DOAK), men deres effekt hos patienter med kræft har indtil for nylig været sparsomt belyst med hensyn til evidens fra randomiserede studier. Dette er afspejlet i produktresuméerne for apixaban og edoxaban, hvor der er beskrevet forsigtighedsregler for anvendelse hos patienter med aktiv kræft. De seneste par år er der publiceret data, der undersøger behandlingseffekten af DOAK overfor LMH i kræftpatienter med VTE. Derudover pågår der fortsat adskillige studier, og afsluttede studier afventer afrapportering [13].

Det er på den baggrund, at Medicinrådet har iværksat arbejdet med en behandlingsvejledning.

3.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af Tabel 3.1. Der indgår lægemidler fra de to lægemiddelgrupper lavmolekylære hepariner (LMH) og direkte orale antikoagulantia (DOAK). Alle lægemidlerne har indikation til forebyggelse og behandling af DVT og LE eller tromboemboliske komplikationer. Medicinrådet er opmærksom på, at der i SmPC'erne for apixaban, edoxaban og rivaroxaban er beskrevet kontraindikationer for maligne tumorer med høj blødningsrisiko, og adresserer dette i afsnit 4.3.2.

Lavmolekylære hepariner

LMH interferer med koagulationsprocessen ved at binde til antitrombin og øger hermed antitrombins inhiberende effekt på faktor Xa, der indgår som et nødvendigt trin i den normale koagulationskaskade. LMH administreres ved subkutane injektioner. Behandlingen kan normalt gives uden monitorering, dog er en bestemmelse af plasma-antifaktor Xa-aktivitet relevant ved mistanke om ophobning, f.eks. ved blødninger eller nedsat nyrefunktion.

Direkte orale antikoagulantia

DOAK er orale antikoagulantia med en direkte hæmmende virkning på en enkelt koagulationsfaktor. Apixaban, edoxaban og rivaroxaban har samme virkningsmekanisme ved at være reversible hæmmere af koagulationsfaktor Xa. Dabigatran virker ved reversibelt at hæmme frit og fibrinbundet trombin (koagulationsfaktor IIa). DOAK administreres oralt.



Tablet 3.1 Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen. Den angivne dosering er til patienter med normal nyrefunktion. Afvigelser i doseringen hos visse patienter f.eks. ved nedsat nyrefunktion eller høj alder beskrives i behandlingsvejledningen. Fagudvalget henviser til pro.medicin.dk for tærskel for nyrefunktionsnedsættelse og doseringsforslag.

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Administration og dosering
Lavmolekylære hepariner		
B01AB04	Dalteparin (Fragmin)	200 enh/kg legemsvægt s.c. x 1 dagligt eller 100 enh/kg s.c. x 2 dagligt. Hos kræftpatienter anbefales dosisreduktion af dalteparin efter 1 måned til 75–80 %.
B01AB05	Enoxaparin (Ghemaxan, Inhixa, Klexane)	1 mg/kg legemsvægt s.c. x 2 dagligt.
B01AB10	Tinzaparin (Innohep)	175 enh/kg legemsvægt s.c. x 1 dagligt.
Direkte orale antikoagulantia		
B01AF02	Apixaban (Eliquis)	10 mg p.o. x 2 dagligt i 7 dage, derefter 5 mg p.o. 2 gange dagligt.
B01AF03	Edoxaban (Lixiana)	Efter forudgående behandling med parenteral antikoagulation i mindst 5 dage gives 60 mg p.o. x 1.
B01AE07	Dabigatranetexilat (Pradaxa)	Efter forudgående parenteral antikoagulationsbehandling i mindst 5 dage gives 150 mg p.o. x 2 dagligt.
B01AF01	Rivaroxaban (Xarelto)	Initialt 15 mg p.o. x 2 dagligt i tre uger, derefter 20 mg p.o. 1 gang dagligt.

For behandlingsvarigheden gælder på tværs af alle lægemidlerne, at det beror på en individuel vurdering af patienten, herunder i forhold til lokalisering af blodproppen, udløsende årsag, vurderet risiko for recidiv og blødning og stadie af kræftsygdommen. Vigtigst er risikoen for at opleve en ny VTE; en risiko, der forventes at være særlig øget, så længe patienten kan kategoriseres som havende aktiv cancer. Sammenlignet med patienter, der oplever provokeret VTE på andre baggrunde (f.eks. pga. kirurgi eller immobilisation), vil behandlingsvarigheden hos patienter med kræft og VTE således i langt de fleste tilfælde være længere.

Tidligere bestod den konventionelle VTE-behandling hos patienter uden kræft af vitamin K-antagonister (VKA). Hos patienter med kræft frarådes VKA ved VTE grundet øget risiko for både trombose og blødning sammenlignet med LMH [14]. I klinisk praksis anvendes VKA kun til et mindretal af patienter med aktiv kræft, hvor VKA er den eneste behandlingsmulighed, herunder patienter med mekaniske hjerteklapper, patienter med antifosfolipidsyndrom samt patienter med kontraindikation mod LMH. Ved behandling



med VKA bør man generelt stræbe mod selvstyret behandling, da denne behandlingsform medfører den højeste effektivitet og sikkerhed af VKA-behandling [15].

4. Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer) og af effektmålene.

4.1 Kliniske spørgsmål

LMH-præparater er ligestillede i tidligere RADS-rekommandationer for behandling af venøs tromboembolisme og sekundær profylakse mod venøs tromboembolisme [15], og der er ligeledes klinisk praksis for at anvende disse ligeværdigt i klinikken og substituere dem med hinanden. For DOAK gælder det, at de hidtil ikke er anvendt ligeværdigt i klinisk praksis, og valget af DOAK-præparat beror på en individuel vurdering foretaget af den behandlende læge. Derfor har fagudvalget stillet to kliniske spørgsmål. Det ene for at undersøge, om der er indbyrdes forskelle mellem DOAK-præparater, og det andet for at undersøge, om der er klinisk betydende forskelle mellem DOAK-præparater og LMH-præparater som lægemiddelklasser.

4.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle mellem DOAK-præparater til behandling af kræftpatienter med venøse tromboembolier?

Population

Patienter med kræft, der har VTE.

Interventioner

DOAK (apixaban, edoxaban, dabigatranetexilat, rivaroxaban)

- Apixaban, tablet 10 mg x 2 i 7 dage, herefter 5 mg x 2 dagligt
- Edoxaban, tablet 60 mg 1 gang dagligt. Der indledes med parenteral antikoagulation i mindst 5 dage
- Dabigatranetexilat, kapsel 150 mg x 2 dagligt. Der indledes med parenteral antikoagulation i mindst 5 dage
- Rivaroxaban, tablet 15 mg x 2 dagligt i 3 uger – herefter 20 mg dagligt.

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 3.1, afsnit 3.3.



Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effekt mål

Se afsnit 4.2.

4.1.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle mellem DOAK-præparater og LMH-præparater til behandling af kræftpatienter med venøse tromboembolier?

Population

Patienter med kræft, der har VTE.

Interventioner

DOAK (apixaban, edoxaban, dabigatranetexilat, rivaroxaban)

- Apixaban, tablet 10 mg x 2 i 7 dage, herefter 5 mg x 2 dagligt
- Edoxaban, tablet 60 mg 1 gang dagligt. Der indledes med parenteral antikoagulation i mindst 5 dage
- Dabigatran, kapsel 150 mg x 2 dagligt. Der indledes med parenteral antikoagulation i mindst 5 dage
- Rivaroxaban, tablet 15 mg x 2 dagligt i 3 uger – herefter 20 mg dagligt.

LMH (vægtbaseret dosering af dalteparin, enoxaparin eller tinzaparin)

- Dalteparin: 200 enh/kg legemsvægt s.c. x 1 eller 100 enh/kg s.c. x 2 dagligt. Hos kræftpatienter anbefales dosisreduktion af dalteparin efter 1 måned til 75-80 %.
- Enoxaparin, 1 mg/kg legemsvægt s.c. x 2 dagligt
- Tinzaparin: 175 enh/kg legemsvægt s.c. x 1 dagligt.

Komparator

Stofgrupperne LMH og DOAK vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effekt mål

Se afsnit 4.2.

4.2 Valg af effekt mål

Medicinerådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effekt mål, der er nævnt i Tabel 4.1.



Table 4.1 Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Ny VTE	Kritisk	Andel, der oplever et nyt VTE-tilfælde inden for 6 måneder	4 procentpoint
Alvorlige blødninger	Kritisk	Andel, der oplever alvorlige blødninger inden for 6 måneder	3 procentpoint
Dødelighed	Kritisk	Andel, der dør inden for 6 måneder	5 procentpoint
Mindre blødninger	Vigtigt	Andel, der oplever mindre blødninger inden for 6 måneder	4 procentpoint
Livskvalitet	Vigtigt		

* Såfremt der ikke er data for den ønskede opfølgningstid, ønskes for alle effektmål data med længst mulig opfølgningstid.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I behandlingsvejledningen inddrager Medicinrådet MKRF, hvor der ses signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler for at belyse størrelsesordenen af effekten, og hvorvidt denne er klinisk relevant. I tilfælde, hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.

4.2.1 Kritiske effektmål

Nyt VTE-tilfælde

En af de primære årsager til at behandle VTE er at forhindre nye VTE-tilfælde, fordi et nyt VTE-tilfælde øger risikoen for komplikationer og død og medfører en forringelse af patientens livskvalitet. Incidensen af nye VTE-tilfælde hos kræftpatienter under antikoagulerende behandling er ca. tre gange højere end hos patienter uden kræft [16]. Fagudvalget ønsker effektmålet nyt VTE-tilfælde belyst som andelen af patienter med aktiv kræft, der oplever et nyt VTE-tilfælde (symptomatisk eller incidentelt) i løbet af 6 måneder eller alternativt efter længst mulig opfølgningstid. Fagudvalget vurderer, at hos den danske patientpopulation i antikoagulerende behandling oplever ca. 10 % af patienterne et nyt VTE-tilfælde i løbet af 6 måneder og fastsætter den mindste klinisk relevante forskel til 4 procentpoint. Forskellen på 4 procentpoint er mindre end forskellen, der gav anledning til international konsensus om at betragte VKA-behandling som inferior sammenlignet med LMH (forskelle på 8 procentpoint) [14,17].



Alvorlige blødninger

Alvorlig blødning, især intrakraniel blødning, er den mest frygtede komplikation til antikoagulerende behandling. Udover risikoen for død og varige mén kan en alvorlig blødning hos kræftpatienter også indskrænke patienternes behandlingsmuligheder for deres kræftdiagnose. Det er derfor kritisk for patienten, at der ikke opstår alvorlige blødninger i forbindelse med den antikoagulerende behandling. Kræftpatienter har under antikoagulerende behandling dobbelt så mange alvorlige blødningstilfælde som patienter uden kræft [16]. Alvorlig blødning kan defineres i henhold til en række definitioner, herunder f.eks. *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*, som tydelig/åbenlys blødning associeret med et fald i hæmoglobinniveau med 1,24 mmol/l eller mere, blødning, der medførte transfusion af 2 eller flere enheder blod, blødninger i kritiske områder eller organer eller blødninger, der bidrog til patientens død. Fagudvalget ønsker andelen af patienter, der oplever alvorlige blødninger, opgjort efter 6 måneder eller alternativt efter længst mulig opfølgningstid med ISTH-kriterier, *WHO Bleeding Scale* eller andre skalaer, der er sammenlignelige. Fagudvalget vurderer, at ca. 5-6 % af patienterne i antikoagulerende behandling oplever alvorlige blødninger i løbet af 6 måneder og fastsætter den mindste klinisk relevante forskel til 3 procentpoint. Fagudvalget bemærker, at det er en præmis for antikoagulerende behandling, at det øger blødningstendensen, når man ønsker at forhindre nye VTE-tilfælde.

Dødelighed

Fagudvalget forventer ikke, at valget af DOAK eller LMH ved VTE er en væsentlig faktor for dødeligheden hos kræftpatienter, men det er kritisk, at den antikoagulerende behandling ikke øger dødeligheden. Fagudvalget ønsker dødelighed opgjort som andelen af patienter, der dør uanset årsag. Dødeligheden forventes at være afhængig af den underliggende kræftsygdom. Forskelle i dødeligheden mellem patientpopulationer i forskellige studier vil derfor forventes primært at skyldes forskelle i de inkluderede kræftpatienters underliggende kræftsygdom. Det er derfor vanskeligt at fastsætte en mindste klinisk relevant forskel, der kan tilskrives forskel mellem AK-behandlingerne, og som gælder på tværs af patientpopulationer med forskellig kræftdiagnose. Fagudvalget fastsætter på baggrund af ovenstående overvejelser den mindste klinisk relevante forskel til 5 procentpoint efter 6 måneder. Baseret på studiedata vurderer fagudvalget, at ca. 25 % af kræftpatienter i antikoagulerende behandling for VTE vil dø inden for 6 måneder [10–12]. For at belyse blødnings- og VTE-relateret dødelighed ønsker fagudvalget at beskrive dødsårsager i studierne.

4.2.2 Vigtige effektmål

Mindre blødninger

Fagudvalget finder det relevant at vurdere effektmålet *mindre blødninger* defineret i overensstemmelse med ISTH's definition af klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger. Definitionen omfatter blødninger, som ikke møder kriterierne for en alvorlig blødning, men som enten kræver medicinsk intervention, indlæggelse eller fremmøde hos en læge for at blive vurderet. Disse blødninger er ofte generende for patienten og har betydning for patienternes livskvalitet og potentielt for deres vedholdenhed i forhold til den antikoagulerende behandling. Fagudvalget vurderer, at ca. 10 % af patienterne oplever



mindre blødninger, og at den mindste klinisk relevante forskel er 4 procentpoint i løbet af 6 måneder.

Livskvalitet

VTE er forbundet med påvirkning af patienternes livskvalitet, hvilket skyldes den associerede morbiditet og især den øgede risiko for dødelighed, som kan medføre betydelig ængstelse [18]. Kræftforløbet er det mest betydende for patienterne, mens VTE ofte opleves som en yderligere komplikation til forløbet. Livskvaliteten kan være stærkt influeret af, om patienterne har svære VTE-debutsymptomer, eller om de er asymptomatiske, hvilket ligeledes vil have betydning for deres behandlingspræferencer. Livskvalitet vil indgå som et vigtigt effektmål i vurderingen. Fagudvalget vil som udgangspunkt have livskvalitet belyst med validerede værktøjer som EQ-5D eller SF-36. I et studie af patienter med aktiv kræft og VTE i syv europæiske lande var EQ-5D-3L utility score 0,658 (SD 0,275) umiddelbart efter en akut VTE. Scoren steg til ca. 0,75 efter behandling med antikoagulerende behandling i 12 måneder [19]. Fagudvalget vil bruge disse værdier som udgangspunkt for en vurdering af, om evt. forskelle er klinisk relevante. Fagudvalget ønsker at supplere med en kvalitativ vurdering af værktøjernes underdomæner, der evt. belyser behandlingernes effekt på livskvalitet vedr. de sygdoms- og patientspecifikke forhold, der kan påvirke livskvaliteten, og som kan variere mellem studier.

4.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som, Medicinrådet vurderer, har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil tage i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske rækkefølge af lægemidler.

4.3.1 Patientværdier og præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer for behandling i behandlingsvejledningens kliniske rækkefølge af lægemidler.

Medicinrådet vil ikke søge systematisk efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for terapiområdet, men vil basere overvejelserne på studiedata og desuden inddrage viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget.

4.3.2 Subgrupper med forhøjet blødningsrisiko

Fagudvalget er opmærksom på, at der i SmPC'erne for rivaroxaban, apixaban, edoxaban er beskrevet kontraindikationer for patienter med maligne tumorer med høj blødningsrisiko. Fagudvalget ønsker derfor i det omfang, det er muligt, at vurdere data for subgrupper, der på grund af typen af deres kræftsygdom eller andre faktorer har en forøget blødningsrisiko under antikoagulerende behandling. Det drejer sig særligt om subgrupper af patienter, der har kræft i mave-tarm-systemet, kræft i nyrer og urinveje.



5. Øvrige forhold vedrørende behandling

5.1 Monitorering af effekt

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

5.2 Kriterier for opstart, skift og seponering

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift og seponering for de udvalgte lægemidler. Medicinrådet vil inddrage data fra den identificerede litteratur og fagudvalgets kliniske erfaring.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

5.3 Lægemedelinteraktioner

Fagudvalget ønsker at beskrive forhold vedrørende lægemiddelinteraktioner for DOAK-præparater og antineoplastiske lægemidler, og hvordan disse forhold bør håndteres i klinisk praksis.

5.4 Bivirkninger

Fagudvalget ønsker at beskrive forhold vedrørende bivirkninger til antineoplastisk behandling, der kan være uhensigtsmæssige under behandling med DOAK, f.eks. udtalt kvalme eller trombocytopeni.

5.5 Behandlingsvarighed

Fagudvalget ønsker at beskrive forhold af betydning for behandlingsvarighed af den antikoagulerende behandling efter et VTE-tilfælde hos kræftpatienter.



6. Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinerådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der evt. bliver ligestillede i behandlingsvejledningen.

7. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Medicinerådet vil søge efter litteratur i henhold til *Metodehåndbog for Medicinerådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinerådets hjemmeside under siden Metoder. Det er de(t) kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICOs), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Medicinerådet vil foretage en systematisk søgning efter retningslinjer. Litteratursøgningen vil være en iterativ proces, hvor Medicinerådet først afsøger området efter eksisterende retningslinjer, dernæst systematiske reviews (som regel metaanalyser af randomiserede, kontrollerede studier (RCTs)) og efterfølgende primærlitteratur.

Medicinerådet søger efter kliniske retningslinjer på engelsk og nordiske sprog følgende steder:

- National Guidelines Clearinghouse
- Guidelines International Network
- NICE
- Cochrane library, HTA

Hvis Medicinerådet finder en eller flere kliniske retningslinjer, som ud fra Medicinerådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 8), indeholder de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, vil Medicinerådet benytte denne/disse. Søgningen efter relevante kliniske retningslinjer er afgrænset til inklusion af litteratur to år tilbage (2018 inklusive).



7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Medicinerådet vil søge efter oversigts- og primærartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf.

Medicinerådet inkluderer stoffernes generiske navne i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderer Medicinerådet disse i søgningen, ligesom Medicinerådet tager højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	
Primærartikler		X	X	X

Hvis Medicinerådet finder en eller flere metaanalyser, som ud fra Medicinerådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 8), indeholder brugbare, opdaterede effektestimater eller de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, benytter Medicinerådet denne/disse.

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data jf. Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data¹. Medicinerådet kan overveje at inddrage dette data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og data kan styrke evidensgrundlaget markant.

7.3 Udvalgelse af litteratur

Medicinerådet vil screene artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r).

Medicinerådet vil inkludere følgende publikationstyper, der afrapporterer data i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål:

- Systematisk udførte meta-analyser
- Randomiserede kontrollerede studier

Medicinerådet vil ekskludere følgende publikationstyper ved litteraturgennemgangen:

¹ For yderligere detaljer se [Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



- Sundhedsøkonomiske analyser
- Ikke-systematiske (narrative) reviews
- Abstracts, editorials og letters mv.
- Single-arm studier

To personer vil uafhængigt af hinanden screene de fundne kliniske retningslinjer og vurdere, om de er relevante for besvarelsen af de(t) kliniske spørgsmål.

To personer vil uafhængigt af hinanden og på titel- og abstractniveau screene de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Uenighed om inklusion vil blive afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl vil artiklen blive læst i sin helhed. To personer vil uafhængigt af hinanden gennemlæse de udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurdere, hvorvidt de skal inkluderes. Er der uoverensstemmelser, vil disse blive drøftet med en tredje part.

Medicinerådet vil redegøre for udvælgelsen af litteratur med PRISMA-flowdiagrammer og angive en årsag for hver artikel, som bliver ekskluderet på fuldtekstniveau.

8. Kvalitetsvurdering

To personer vil uafhængigt af hinanden vurdere de udvalgte kliniske retningslinjers kvalitet vha. AGREE II. Tilsvarende vil to personer uafhængigt af hinanden vurdere kvaliteten af de systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR og udarbejde en vurdering af risk of bias for alle inkluderede studier ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool 2.0. Herefter vil de sammen lave en endelig vurdering af risk of bias ved konsensus.

Medicinerådet vil anvende GRADE til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført parvise metaanalyser, og CINEMA til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført netværksmetaanalyser.

Hvis Medicinerådet anvender effektestimater fra eksisterende meta-analyser eller kliniske retningslinjer i resultatgennemgangen, vil vurderingen af evidensens kvalitet blive baseret på den eksisterende vurdering under forudsætning af, at denne er tilstrækkelig.

9. Databehandling og analyse

To personer vil ekstrahere data uafhængigt af hinanden. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinerådet udarbejde en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan Medicinerådet syntetisere data indirekte (eventuelt i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), vil data blive syntetiseret narrativt. Databehandling og analyse i Medicinerådets behandlingsvejledninger er beskrevet mere detaljeret på Medicinerådets hjemmeside under [Metoder](#).



10. Referencer

1. RADS. Baggrundsnotat for behandling af venøs tromboembolisme og sekundær profylakse mod venøs tromboembolisme. København; 2015.
2. Hjerteforeningen. hjertetal.dk [internet]. 2020 [citeret 24. august 2020]. Tilgængelig fra: <https://hjerteforeningen.shinyapps.io/HjerteTal/>
3. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* [internet]. 2007;5(4):692–9. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367492>
4. Jensvoll H, Severinsen MT, Hammerstrøm J, Brækkan SK, Kristensen SR, Cannegieter SC, et al. Existing data sources in clinical epidemiology: the Scandinavian Thrombosis and Cancer Cohort. *Clin Epidemiol* [internet]. 2015;7(6):401–10. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4577261>
5. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* [internet]. 2006;119(1):60–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16431186>
6. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* [internet]. 2005;293(6):715–22. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701913>
7. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* [internet]. 2007;5(3):632–4. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17319909>
8. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* [internet]. 2000;343(25):1846–50. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11117976>
9. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase & Dansk Selskab for Klinisk Onkologi. Cancer og venøs tromboembolisme - retningslinje 2020 [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.dsth.dk/pdf/CAT_2020.pdf
10. 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* [internet]. 2018;378(7):615–24. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29231094>
11. 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* [internet]. 2018;36(20):2017–23. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29746227>
12. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M V, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2020;382(17):1599–607. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32223112>
13. Grandoni F, Alberio L. Direct Oral Anticoagulant Drugs: On the Treatment of Cancer-Related Venous Thromboembolism and their Potential Anti-Neoplastic Effect. *Cancers (Basel)* [internet]. 2019;11(1). Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30621261>
14. Lee AYY, 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* [internet]. 2003;349(2):146–53. Tilgængelig fra:



- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853587>
15. RADS. Lægemiddelrekommandation for behandling af venøs tromboembolisme og sekundær profylakse mod venøs tromboembolisme. København; 2016.
 16. Prandoni P, Lensing AWA, 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* [internet]. 2002;100(10):3484–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393647>
 17. 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* [internet]. 2015;314(7):677–86. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26284719>
 18. Hunter R, Noble S, Lewis S, Bennett P. Long-term psychosocial impact of venous thromboembolism: a qualitative study in the community. *BMJ Open* [internet]. 2019;9(2):e024805. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30782919>
 19. Chuang L-H, Gumbs P, van Hout B, Agnelli G, Kroep S, Monreal M, et al. Health-related quality of life and mortality in patients with pulmonary embolism: a prospective cohort study in seven European countries. *Qual Life Res* [internet]. 2019;28(8):2111–24. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30949836>



11. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende behandling og forebyggelse af venøse blodpropper hos kræftpatienter

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Jesper Kjærgaard <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Anders Krog Vistisen <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Midtjylland
Lennart Friis-Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Jytte Jensen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Jesper Kjærgaard <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Christina Ruhlmann <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Maja Hellfritzsch Poulsen <i>1. reservelæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Eva Leinøe <i>Overlæge</i>	Dansk Hæmatologisk Selskab
Dorte Gijbsbrechts Husum <i>Overlæge</i>	Dansk Cardiologisk Selskab
Anne-Mette Hvas <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
Morten Schanck Rasmussen <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase



Sammensætning af fagudvalg

Gillian Dianna Godette
Patient/Patientrepræsentant

Danske Patienter

Merete Schmiegelow
Patient/Patientrepræsentant

Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Indstillet af

Pernille Just Vinholt
Overlæge

Lægevidenskabelige Selskaber

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



12. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	27. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet