



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

## **Medikamentell primærprofylakse mot venøs tromboembolisme hos polikliniske kreftpasienter**

En systematisk oversikt og narrativ analyse

**Emilie Moss Larsen**

MED-3950 Masteroppgave medisin profesjonsstudium, mai 2021

Veileder: John-Bjarne Hansen (IKM)

## Forord

Denne masteroppgaven tar utgangspunkt i arbeidskravene tilknyttet delemnet MED-3950 som er en del av 5. studieår på medisin profesjonsstudium. Temaet for oppgaven var medikamentell primærprofylaktisk behandling mot venøs tromboembolisme hos polikliniske kreftpasienter. Det finnes flere ulike typer medikamenter som kunne ha vært aktuelle i den forbindelse, men jeg har valgt å hovedsakelig fokusere på lavmolekylære hepariner og direktevirkende orale antikoagulantika. Grunnlaget for valg av tematikk er at jeg fattet stor interesse for venøs tromboembolisme og hematologi som fagfelt i løpet av tredje studieår. Jeg tok derfor kontakt med professor John-Bjarne Hansen, som er overlege i hematologi og leder for K. G. Jebsen TREC – senter for tromboseforskning, for å spørre om han ville være veileder for oppgaven. Problemstillingen var fortsatt ikke utarbeidet på dette tidspunktet og professor Hansen foreslo at jeg kunne skrive om primærprofylaktisk behandling av VTE hos kreftpasienter, da det nylig var blitt publisert to studier som undersøkte direktevirkende orale antikoagulantika til dette formålet.

Jeg ønsker å rette en stor takk til professor Hansen for kyndig veiledning og gode råd underveis i prosessen. Jeg ønsker også å takke venner og familie for korrekturlesing og nyttige innspill.



Emilie Moss Larsen

Tromsø, 31.05.2021

# Innholdsfortegnelse

Forord .....	I
Sammendrag .....	V
Forkortelser .....	VI
1 Innledning.....	1
1.1 Definisjon .....	1
1.2 Epidemiologi .....	1
1.2.1 Venøs tromboembolisme i den generelle populasjonen.....	1
1.2.2 Venøs tromboembolisme hos kreftpasienter .....	2
1.3 Generell patofysiologi ved venøs tromboembolisme.....	2
1.3.1 Endotelskade .....	3
1.3.2 Venøs stase.....	5
1.3.3 Hyperkoagulabilitet.....	5
1.4 Patofysiologi ved kreftassosiert venøs tromboembolisme .....	6
1.5 Risikofaktorer.....	7
1.5.1 Arvelige risikofaktorer .....	7
1.5.2 Ervervede risikofaktorer.....	9
1.5.3 Kreftrelaterte risikofaktorer.....	10
1.6 Medikamentell tromboseprofylakse.....	12
1.6.1 Indirekte antikoagulantika.....	12
1.6.2 Direkte antikoagulantika .....	13
1.7 Modeller for risikostratifisering .....	14
1.7.1 Khorana skår .....	14
1.8 Problemstilling .....	15
2 Metode.....	15
2.1 Søkestrategi .....	16
2.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier .....	16

2.3	Datainnsamling.....	17
3	Resultater.....	17
3.1	Studiepopulasjon .....	19
3.1.1	Malignitet .....	19
3.2	Intervensjon og oppfølging .....	19
3.3	Studiekvalitet.....	21
3.4	Endemål.....	21
3.4.1	VTE .....	22
3.4.2	Overlevelse.....	25
3.4.3	Blødning .....	28
4	Diskusjon.....	31
4.1	Resultater.....	31
4.2	Retningslinjer for forebygging av VTE hos polikliniske kreftpasienter .....	33
4.3	Styrker og svakheter .....	36
5	Konklusjon .....	37
6	Referanseliste .....	39
7	Vedlegg .....	53
	Vedlegg 1: Krefttyper.....	53
	Vedlegg 2: GRADE-kriterier .....	54
	Vedlegg 3: Litteraturevaluering .....	55
	Vedlegg 4: Ekskluderte artikler.....	76

## Tabelliste

<b>Tabell 1.</b>	Khorana skår.....	15
<b>Tabell 2.</b>	PICO-rammeverk .....	16
<b>Tabell 3.</b>	Resultat av intervensjon på VTE.....	22
<b>Tabell 4.</b>	Resultat av intervensjon på overlevelse. ....	25

<b>Tabell 5.</b> Resultat av intervensjon på blødning. ....	28
<b>Tabell 6.</b> Retningslinjer for polikliniske kreftpasienter uten tilleggsrisiko for VTE.....	34
<b>Tabell 7.</b> Retningslinjer for polikliniske kreftpasienter med tilleggsrisiko for VTE.....	35

## Figurliste

<b>Figur 1.</b> Virchows triade.....	3
<b>Figur 2.</b> Forenklet oversikt over koagulasjonssystemet .....	4
<b>Figur 3.</b> Patofysiologi ved kreftassosiert VTE .....	6
<b>Figur 4.</b> Prisma flytdiagram.....	18

## Sammendrag

**Bakgrunn** VTE er den hyppigst forekommende årsaken til død hos kreftpasienter etter selve kreftsykdommen. På tross av at kreftpasienter har svært høy risiko for utvikling av VTE, er ikke forebyggende behandling rutinemessig anbefalt i nåværende retningslinjer. Hensikten med denne oppgaven var å lage en oversikt over kliniske studier som har undersøkt medikamentell primærprofylaktisk behandling mot VTE hos polikliniske kreftpasienter, og vurdere evidensgraden for slik behandling.

**Metode** Det ble utført et systematisk søk i PubMed hvor studier ble selektert ut fra forhåndsbestemte inklusjons- og eksklusjonskriterier. Kvaliteten av hver enkelt studie ble vurdert i henhold til GRADE-kriteriene. Aktuelle funn ble videre sammenfattet i en narrativ syntese med oppsummering av studiemetoder og relevante resultater kategorisert etter endemålene VTE, mortalitet/overlevelse og blødning.

**Resultater** Søket ga et resultat på 296 artikler. Etter eksklusjon gjensto 21 artikler og 22 studier hvor studiekvalitet i henhold til GRADE-kriteriene varierte fra høy til lav. Majoriteten av studiene viste at intervensjon i form av LMVH eller DOAK gir signifikant redusert insidens av symptomatisk VTE sammenlignet med observasjon eller placebo. Dette var endog assosiert med samtidig signifikant økt insidens av klinisk relevant ikke-alvorlig blødning i flere av studiene som undersøkte LMVH og alvorlig blødning i én av de tre studiene som undersøkte DOAK. Majoriteten av studiene viste ikke signifikant økt overlevelse eller redusert mortalitet.

**Diskusjon/Konklusjon** Både LMVH og DOAK gir trolig redusert insidens av og/eller risiko for utvikling av symptomatisk VTE hos polikliniske kreftpasienter. Dette er endog assosiert med samtidig økt risiko for klinisk relevant blødning. Medikamentell primærprofylaktisk behandling mot VTE hos kreftpasienter kan være hensiktsmessig, men krever en individuell tilnærming med helhetlig vurdering av risikofaktorer for utvikling av VTE, sett i forhold til blødningsrisiko hos den enkelte pasient. Man burde utvise særskilt forsiktighet ved bruk av DOAK hos pasienter med kreft i gastrointestinaltraktus.

## Forkortelser

APC	Aktivert protein C
ASA	Acetylsalisylsyre
CI	Konfidensintervall
CP	«Cancer procoagulant»
CTCAE	«Common Terminology Criteria for Adverse Events»
DOAK	Direktevirkende orale antikoagulantika
DVT	Dyp venetrombose
FVL	Faktor V Leiden
F.I	Faktor I/fibrinogen
F.II	Faktor II/protrombin
F.III	Faktor III/vevsfaktor
F.Va	Aktivert faktor V
F.VIIa	Aktivert faktor VII
F.VIII	Faktor VIII
HR	Hazard ratio
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 $\beta$
ISTH	«International Society on Thrombosis and Haemostasis»
ITT	«Intention-to-treat»
KMI	Kroppsmasseindeks
LE	Lungeemboli

LMVH	Lavmolekylvekt heparin/-er
OR	Odds ratio
RCT	Randomisert kontrollert studie
RR	Relativ risiko
SVK	Sentralvenekateter
TF	Tissue factor/vevsfaktor
TFMP	TF-bærende mikropartikler
TNF- $\alpha$	Tumornekrose faktor- $\alpha$
VEGF	Vaskulær endotelveksfaktor
VTE	VTE



# 1 Innledning

## 1.1 Definisjon

Venøs tromboembolisme (VTE) er en samlebetegnelse som omfatter både dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) (1). VTE er en multifaktoriell sykdom som har både medfødte og ervervede risikofaktorer, men VTE kan også oppstå uten at man greier å identifisere en klar utløsende årsak og tilstanden betegnes da som uprovosert (2, 3).

DVT er definert ved dannelse av en eller flere tromber i en av kroppens dype vener og oppstår vanligvis i underekstremitetene, da oftest i vena femoralis, vena poplitea og/eller vena tibialis posterior. DVT kan imidlertid også oppstå i overekstremitetene, da oftest i vena axillaris og/eller vena subclavia (4, 5).

Lungeembolier er tradisjonelt ansett for å oppstå som en komplikasjon til DVT. Deler av en trombe kan løsne og embolisere til lungekretsløpet hvor de setter seg fast, blokkerer blodstrømmen til det affiserte lungesegmentet helt eller delvis, og dermed gir opphav til abnormaliteter i lungenes hemodynamikk og gassutveksling (6). Det har imidlertid vist seg at LE i opptil 50 % av tilfellene oppstår uten at det påvises samtidig DVT, hvilket tyder på at LE som oppstår med utgangspunkt i andre patofysiologiske mekanismer utgjør en større andel enn først antatt (7, 8).

## 1.2 Epidemiologi

### 1.2.1 Venøs tromboembolisme i den generelle populasjonen

VTE er den tredje hyppigst forekommende kardiovaskulære sykdomstilstanden etter hjerteinfarkt og hjerneslag, og dermed en av verdens ledende årsaker til morbiditet og mortalitet (9). Det anslås at den årlige insidensen av VTE i den europeiske befolkningen varierer fra 104 til 183 per 100 000 (10). Av disse manifesterer omlag 2/3 av tilfellene seg som DVT og 1/3 som LE, men begge tilstandene kan også foreligge samtidig (11). På tross av fremskritt innenfor diagnostikk, forebygging og behandling, har insidensen av VTE vært økende siden midten av 80-tallet, primært grunnet økning i antall tilfeller av LE (12).

VTE rammer hovedsakelig eldre deler av befolkningen, og forekommer svært sjeldent hos barn og unge voksne (10). Insidensraten for både DVT og LE stiger markant i takt med alder hos begge kjønn og man ser at aldersjustert insidensrate er høyere for menn (130 per 100 000) enn kvinner (110 per 100 000, ratio 1,2:1) (9, 13). Dette gjelder henholdsvis etter 45 års alder

da insidensraten er noe høyere for fertile kvinner, noe som trolig har sammenheng med risikoøkning forbundet med graviditet og bruk av prevensjonsmidler (10). Resultater fra vitenskapelige studier tyder også på at insidensraten varierer på bakgrunn av etnisitet, da insidensen ser ut til å være høyere hos afroamerikanere og lavere hos asiater, sammenlignet med øvrige deler av befolkningen (14-17).

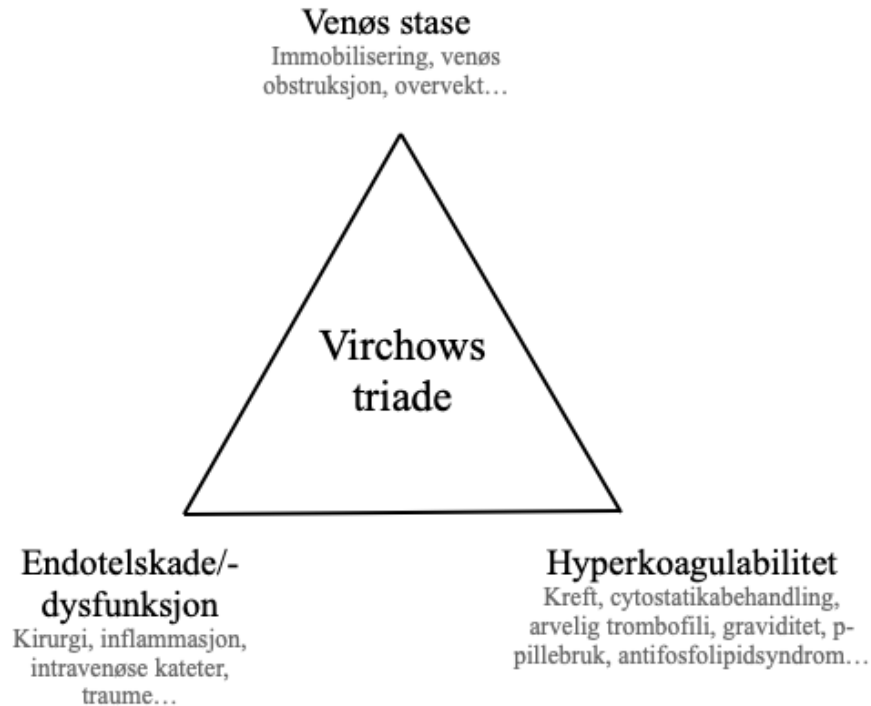
VTE har flere potensielle alvorlige tidlig- og senkomplikasjoner, deriblant posttrombotisk syndrom og residiverende VTE (18). VTE er også assosiert med signifikant morbiditet og mortalitet, og anses for å være den viktigste forebyggbare årsaken til død i sykehus. En studie med studiepopulasjon på 102 477 deltagere rapporterte 30-dagers mortalitet på 10,6 % og 1-års mortalitet på 23,0 % (19). Mortalitätsrisiko ved LE med eller uten samtidig DVT anslås også å være 18 ganger høyere enn ved DVT alene og 25 % av tilfeller av LE debuterer med plutselig død (20, 21).

### **1.2.2 Venøs tromboembolisme hos kreftpasienter**

VTE er en relativt vanlig og alvorlig komplikasjon hos kreftpasienter (22). Kreftpasienter har 4 til 7 ganger høyere risiko for utvikling av VTE enn individer i den øvrige befolkningen, og VTE er den hyppigst forekommende årsaken til død hos kreftpasienter etter selve kreftsykdommen (23, 24). I 30 til 50 % av alle VTE-tilfeller finner man ingen klar utløsende årsak og tilstanden betegnes da som uprovosert. Det anslås at omlag 20 til 30 % av alle pasienter med førstegangs VTE har aktiv kreft (25). VTE kan også være den første kliniske manifestasjonen av malignitet, og omlag 5 til 10 % av pasienter med uprovosert VTE får en kreftdiagnose innen ett år etter VTE-diagnosen (26). Systematisk malignitetsutredning etter uprovosert VTE er imidlertid ikke anbefalt da det foreløpig ikke eksisterer dokumentasjon som tyder på at en systematisk malignitetsutredning bedrer prognosen vesentlig mer enn en tradisjonell tilnærming med klinisk undersøkelse og anamnese med fokus på malignitetssuspekterte symptomer (2).

### **1.3 Generell patofysiologi ved venøs tromboembolisme**

Patofysiologien ved VTE tar utgangspunkt i Virchows triade, som ble postulert av den tyske patologen Rudolph Virchow i 1884. Virchows triade (figur 1) består av tre patofysiologiske mekanismer som anses som vesentlige for utvikling av VTE: endringer i karveggen (endotelskade eller dysfunksjon), endringer i blodstrøm (venøs stase) og endringer i blodets sammensetning (hyperkoagulabilitet) (27).



**Figur 1.** Virchows triade

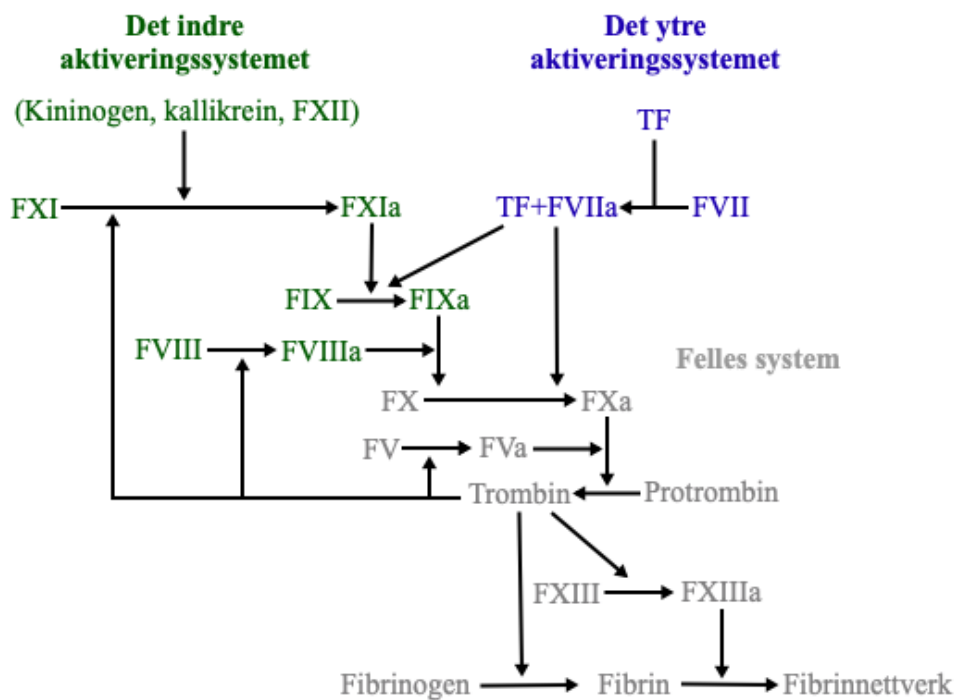
### 1.3.1 Endotelskade

Endotel er betegnelsen på cellelaget som danner den lumenale overflaten i blod- og lymfekar. Endotelet spiller en viktig rolle i forhold til blant annet opprettholdelse av sirkulatorisk hemostase, hemming av koagulasjonsdannelse og inflammasjonsrespons via regulering og ekstravasering av proinflammatoriske leukocytter (28). Skadet endotel medfører eksponering av vevsfaktor (TF/f.III) til sirkulerende koagulasjonsfaktorer i plasma og følgelig aktivering av koagulasjonssystemet (29).

Koagulasjonssystemet er et komplekst system som er essensielt både for å stanse blødninger og for opprettholdelse av kroppens hemostase, men aktivering av systemet kan også føre til dannelse av arterielle og venøse tromber. Tradisjonelt sett er koagulasjonssystemet inndelt i et indre og et ytre system. Det antas at det ytre systemet er av størst betydning for hemostase og trombosering (30). Nyere studier viser også at det er større grad av overlapp mellom disse to systemene enn tidligere antatt, og mye tyder på at det indre systemets viktigste funksjon er å potensere trombinproduksjonen som hovedsakelig initieres av det ytre systemet (31).

Som nevnt tidligere vil endotelskade medføre eksponering av TF som er uttrykt på subendoteliale pericytter og fibroblaster. TF er den viktigste aktivatoren av koagulasjonskaskaden (29). I tillegg vil aktiverte trombocytter adhere til kollagen og von

Willebrand-faktor (vWF) og danne en plateplugg over skadet vaskulært endotel. Små mengder av trombin som produseres av TF-bærende celler amplifiserer det initiale prokoagulante signalet ved å forsterke trombocytadhesjonen, hvilket aktiverer disse ytterligere og videre medierer aktivering av faktor V, VIII og XI. TF binder til faktor VII som finnes sirkulerende i plasma. F.VIIa/TF komplekset aktiverer faktor IX og faktor X. Faktor Xa danner videre et kompleks kalt protrombinase-komplekset sammen med dets kofaktor faktor V. Protrombinase-komplekset katalyserer dannelsen av trombin fra protrombin (f.II). Trombin katalyserer videre dannelsen av fibrin fra fibrinogen (f.I) og aktiverer fibrinstabiliserende faktor, også kalt faktor XIII, som stabiliserer fibrinnettverket gjennom dannelsen av kovalente bindinger mellom fibrinmonomere og kryssbindinger mellom tilgrensende fibrinfibre. Dette fibrinnettverket stabiliserer platepluggen (29, 30).



**Figur 2.** Forenklet oversikt over koagulasjonssystemet

Det er kjent at endotelskade er av viktig betydning for dannelsen av arterielle tromber (29). Eksempelvis vil ruptur av aterosklerotisk plakk kunne medføre eksponering av TF, kollagen og vWF til blodplasma og dermed aktivere koagulasjonskaskaden (29, 32). Risikofaktorer som traume, kirurgiske inngrep og intravenøse kateter kan riktignok forårsake skade på venøst endotel (33). Obduksjonsstudier har endog vist at det sjelden foreligger direkte

endotelskade ved venøs trombosedannelse, men at det snarere dreier seg om lokal inflammasjon forårsaket av dysfunksjonell aktivering av vaskulært endotel (34).

### **1.3.2 Venøs stase**

Veneklaffene i de dype venene er viktige for å forhindre tilbakestrømming av venøst blod i underekstremitetene. Det antas at det er veneklaffens sinus som er predileksjonssted for DVT, og at prosessen medieres av lokal stase og hypoksi (27). Venøs stase bidrar til akkumulering av prokoagulante proteaser, henholdsvis trombin, som videre medfører økt lokal trombogenese (35). I tillegg medfører venøs stase hurtig desaturering av hemoglobin, hvilket stimulerer til aktivering av leukocytter, trombocytter og endotelceller som respons på lokal hypoksi.

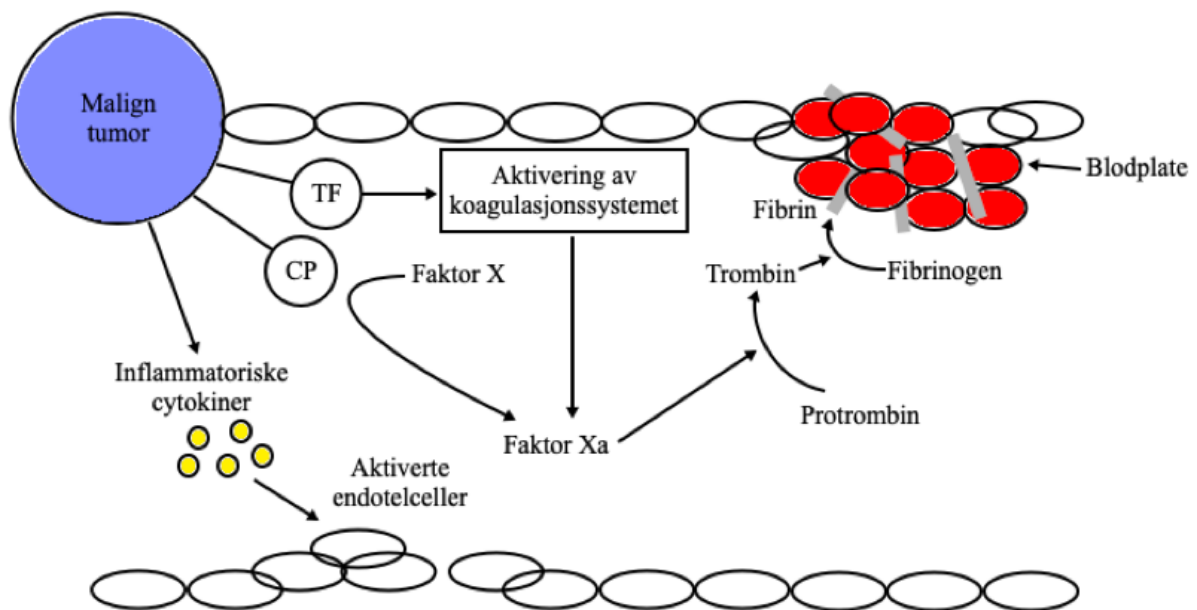
Det er sannsynlig at hypoksi bidrar til trombosedannelse gjennom flere ulike mekanismer. Aktivering av endotel fører til nedregulering av proteiner med antikoagulante egenskaper, som trombomodulin, og oppregulering av TF som er prokoagulant (35). I tillegg forekommer også eksocytose av Weibel-Palade legemer som videre fører til sekresjon av P-selektin og vWF (36). P-selektin og vWF binder til endoteloverflaten og tiltrekker trombocytter, lymfocytter og erytrocytter (37, 38). Aktiverte trombocytter og lymfocytter, da særlig monocytter, uttrykker TF hvilket bidrar til ytterligere stimulering av koagulasjonssystemet (39).

### **1.3.3 Hyperkoagulabilitet**

Endringer i blodets sammensetning er også en viktig faktor for utvikling av VTE.

Hyperkoagulabilitet, også kalt trombofili, er definert ved økt trombosetendens og er en tilstand som kan være ervervet eller arvelig betinget (40, 41). Arvelig trombofili burde mistenkes ved residiverende VTE, familiær opphopning og VTE før 45 års alder. I de fleste tilfeller av arvelig trombofili er den bakenforliggende mekanismen overaktivitet av koagulasjonsfaktorer eller redusert funksjon av koagulasjonshemmere, som skyldes defekter i arveanleggene tilknyttet disse (41). Faktor V Leiden-mutasjon og antitrombinmangel er eksempler på slik genetisk predisposisjon (40). Det finnes også flere ulike ervervede årsaker til hyperkoagulabilitet, deriblant malignitet, antifosfolipid syndrom og graviditet (42).

## 1.4 Patofysiologi ved kreftassosiert venøs tromboembolisme



**Figur 3.** Patofysiologi ved kreftassosiert VTE

Patogenesen ved kreftrelatert VTE er multifaktoriell og foregår gjennom et komplekst samspill mellom direkte og indirekte mekanismer som kan ha innvirkning på alle aspekter ved Virchows triade. Sammenhengen mellom malignitet og VTE ble først beskrevet av den franske indremedisineren Armand Trousseau i 1865, og har siden den gang blitt underbygget gjennom flere studier (43-45). Malignt vev er i en tilstand preget av hyperkoagulabilitet, inflammasjon og hypoksi. Flere typer maligne celler produserer prokoagulante substanser som aktiverer koagulasjonssystemet gjennom direkte og/eller indirekte mekanismer. Majoriteten av kreftpasienter har forhøyede nivåer av koagulasjonsfaktorene V, VIII, IX og XI (45). De har også forhøyede markører for koagulasjonsaktivitet, eksempelvis trombin-antitrombin kompleks, protrombin fragment 1+2, fibrinopeptid og D-dimer (46). I tillegg vil ytre faktorer som immobilisering, kirurgiske inngrep, sentralvenekateter og cytostatikabehandling bidra til å forsterke den protrombotiske prosessen ytterligere (47).

Maligne celler har både evne til å uttrykke overflatemarkører og til produksjon og eksocytose av substanser med protrombotiske effekter. Eksempler på disse er TF og «cancer procoagulant» (CP). Normale celler uttrykker vanligvis ikke TF, unntatt ved aktivering av inflammatoriske cytokiner som tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) eller vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF) (48). TF er som nevnt tidligere en potent aktivator av

koagulasjonssystemet og uttrykkes konstitutivt i mange typer maligne celler. I tillegg kan reseptorer på tumorceller binde til seg og aktivere monocytter og makrofager som også produserer TF (47). TF-nivå har endog ikke vist seg å være av prediktiv verdi for utvikling av VTE i kliniske studier og kan derfor ikke brukes til risikostratifisering hos kreftpasienter (49).

«Cancer procoagulant» er en cystein protease som kun uttrykkes av malignt vev. Det antas at CP har evne til direkte aktivering av faktor X, og studier tyder også på at CP kan indusere doseavhengig trombocytaktivering gjennom lignende mekanismer som trombin (47). Man skulle dermed tro at CP-nivå kunne være av verdi for prediksjon av mulig forestående VTE-hendelse eller at CP er egnet som tumormarkør da det, i motsetning til TF, kun uttrykkes av maligne celler. Det foreligger imidlertid ingen foreløpig dokumentasjon på en slik sammenheng, med unntak av i forbindelse med akutt promyelocytteleukemi hvor CP-uttrykk i de myeloide blastene kan brukes til å avgjøre grad av malign transformasjon og forutsi respons på behandling med all-trans retinsyre (50).

Endringer i blodstrøm og endringer i venøst endotel er også sentralt for de patofysiologiske mekanismene ved kreftassosiert VTE, så vel som ved ikke-kreftassosiert VTE. Solide tumorer kan komprimere omkringliggende vener direkte eller ha invasiv vekst i karveggen og dermed forårsake venøs stase. Invasiv vekst kan også føre til skade på vaskulært endotel og dermed aktivering av koagulasjonssystemet gjennom uttrykk av subendotelial TF og vWF. I tillegg har maligne celler evne til å stimulere til frigivning av inflammatoriske cytokiner som IL-1 $\beta$  og TNF- $\alpha$  som kan iverksette dysfunksjonelle inflammatoriske responser i endotelcellene (47, 51).

## **1.5 Risikofaktorer**

### **1.5.1 Arvelige risikofaktorer**

Arvelig hyperkoagulabilitet, også kalt trombofili, gir opphav til økt trombosetendens gjennom to hovedmekanismer: redusert mengde og/eller funksjon av endogene substanser med inhiberende virkning på koagulasjonskaskaden, eller økt mengde og/eller funksjon av substanser med prokoagulant virkning (52). Den hyppigst forekommende arvelige risikofaktoren for utvikling av VTE er å ha non-0 blodtype. Dette er fordi individer med blodtype 0 har vist seg å ha lavere plasmanivåer av f.VIII og vWF (53). I tillegg utgjør også faktor V Leiden og protrombin genmutasjon to viktige arvelige risikofaktorer for utvikling av VTE (54).

De overnevnte formene for arvelig trombofili var imidlertid ikke de første som ble oppdaget. I 1965 undersøkte den norske legen Olav Egeberg en familie bosatt på Skjervøy der en rekke medlemmer hadde utviklet VTE, og oppdaget at blodets evne til å inaktivere trombin var tydelig nedsatt hos de affiserte familiemedlemmene. Antitrombinmangel ble dermed den første dokumenterte formen for arvelig trombofili, siden etterfulgt av protein C- og protein S-mangel på begynnelsen av 1980-tallet (55, 56). Felles for disse genanomaliene er at de har innvirkning på viktige mekanismer for regulering av koagulasjonssystemet, altså antitrombins funksjon som hemmer av serinproteaser, og inaktivering av f.VIIIa og f.Va som normalt forårsakes av aktivert protein C og dets kofaktor protein S. Antitrombin-, protein C- og protein S-mangel eller dysfunksjon fører med andre ord til hyperkoagulabilitet og økt trombotendens grunnet manglende inhibisjon av bestemte faktorer i koagulasjonskaskaden (52).

Av alle kjente former for arvelig trombofili, er antitrombinmangel ansett for å utgjøre høyest risiko for utvikling av VTE. Det anslås at omlag 50 % av individer med heterozygot variant vil ha hatt minst én VTE-hendelse innen 50 års alder. Homozygot variant forekommer svært sjeldent og medfører nesten alltid død in utero. Prevalensen av antitrombinmangel i den generelle populasjonen er estimert til å være mellom 1:2000 og 1:3000 (57, 58). Protein C-mangel anslås å ha en prevalens på 0,2 til 0,3 % i den generelle befolkningen, mens protein S-mangel har en prevalens på under 0,5 %. Heterozygot variant av protein C- eller protein S-mangel innebærer 2 til 11 ganger økt risiko for utvikling av VTE (59). Homozygot variant er svært sjeldent og manifesterer seg som regel med purpura fulminans eller massiv VTE kort tid etter fødsel (41).

Faktor V Leiden (FVL) mutasjon, også kalt aktivert protein C (APC) resistens, er en relativt hyppig forekommende arvelig årsak til trombofili (60). Som nevnt tidligere, vil APC og dets kofaktor protein S inaktivere f.Va under normale omstendigheter. Det bakenforliggende molekylære grunnlaget for FVL er en punktmutasjon i genet som koder for f.V, som medfører at arginin byttes ut med glutamin. Dette resulterer i dannelse av en type f.Va som er relativt resistent mot inaktivering av APC og dermed nedsatt inhibering av dette nivået i koagulasjonskaskaden med påfølgende potensiell økt trombotendens. Resultater fra kliniske studier tyder på at FVL-mutasjon gir høyere risiko for førstegangs og residiverende VTE, og FVL-mutasjon har vist seg å foreligge hos 10 % av pasienter som utvikler VTE (61, 62). Heterozygot FVL-mutasjon har en prevalens på omlag 5 % i den nordlige europeiske befolkningen, mens homozygot mutasjon har en prevalens på mindre enn 1 % (63). Det



anslås at individer med heterozygot FVL-mutasjon har 3 til 7 ganger høyere risiko for utvikling av VTE enn individer i den øvrige populasjonen, mens homozygot mutasjon er forbundet med 80 ganger høyere risiko (60).

Protrombin G20210A-mutasjon skyldes substitusjon av guanin til adenin i posisjon 20210 på genloket som koder for dannelsen av protrombin (64). Bærere av denne mutasjonen har vist seg å ha høyere nivå av protrombin, hvilket er forløperen til trombin (65).

Protrombinmutasjon kan dermed øke risikoen for VTE både gjennom økt dannelse av trombin og økt inhibering av APC (52). Kliniske studier har rapportert at protrombinmutasjon har en prevalens på 1 til 4 % i den europeiske befolkningen og det anslås at heterozygot protrombinmutasjon gir 2 til 3 ganger høyere risiko for utvikling av VTE (61). Homozygot variant øker risikoen ytterligere, men eksakt risikoøkning er fortsatt noe uviss da denne mutasjonen forekommer svært sjeldent (66).

### **1.5.2 Ervervede risikofaktorer**

Som nevnt tidligere, øker insidensen av VTE eksponentielt med alder og er også økt hos enkelte etniske grupper. Alder og etnisitet kan dermed utgjøre vesentlige risikofaktorer for utvikling av VTE. Det finnes flere andre viktige ervervede risikofaktorer, deriblant malignitet, tidligere VTE, kirurgi, immobilisering og overvekt.

Overvekt utgjør en betydelig risikofaktor da det medfører 2 til 3 ganger høyere risiko for utvikling av VTE både hos menn og kvinner. Risikoøkningen er enda større ved sykkelig overvekt, altså kroppsmasseindeks (KMI)  $\geq 40$  (67). Overvekt bidrar til økt risiko for VTE gjennom flere ulike mekanismer. Abdominal fedme medfører økt intraabdominalt trykk og avklemming av vena cava inferior, hvilket fører til stase i de dype venene i underekstremitetene, og dermed økt risiko for DVT. Det er også et viktig poeng at fettvev er et metabolsk aktivt vev som skiller ut hormoner, cytokiner og vekstfaktorer. Disse substansene stimulerer til endringer i koagulasjonssystemet, deriblant nedsatt fibrinolytisk aktivitet og økte konsentrasjoner av koagulasjonsfaktorer i plasma, hvilket bidrar ytterligere til patogenesen (68).

Sett i forhold til antropometriske faktorer, har nyere studier vist at også høyde utgjør en risikofaktor for utvikling av VTE (69-71). Risikoøkningen har endog foreløpig kun vist seg å være signifikant for menn, og ikke kvinner. I en av studiene var høyde på  $>181$  cm hos menn assosiert med dobbelt så høy risiko for utvikling av VTE som høyde på  $<173$  cm (69). Hazard

ratio (HR) for høyde >179 cm var 1,52 sammenlignet med høyde <172 cm i den andre studien (70) og økning i høyde per 10 cm var assosiert med relativ risiko (RR) på 1,35 i den tredje studien (71).

Immobilisering er en annen viktig risikofaktor for utvikling av VTE da dette medfører muskulær dysfunksjon som fører til redusert venøs blodstrøm og dermed økt venøs stase (72). Relevante omstendigheter som medfører immobilisering er langvarig sengeleie, eksempelvis hos pasienter som er innlagt i sykehus, gips på underekstremitet og nevrologiske tilstander som medfører parestesier (67).

Pasienter som nylig har gjennomgått kirurgiske inngrep har høy risiko for utvikling av VTE, både fordi kirurgi utgjør et traume i seg selv, men også på grunn av immobilisering i etterkant av inngrepet. Dersom pasienter ikke mottar adekvat tromboseprofylaktisk behandling, anslås det at insidensen av DVT vil være så mye som 45 til 70 % i forbindelse med ortopediske inngrep og 15 til 30 % ved generelle kirurgiske inngrep (73). Det anslås at gjennomgått kirurgisk inngrep i løpet av de siste 45 til 90 dagene, utgjør 4 til 22 ganger høyere risiko for utvikling av VTE, avhengig av type kirurgi. Reseksjon av malign tumor er forbundet med særdeles høy risiko (74).

Omfang og grad av komorbiditet er også av betydning. Flere medisinske tilstander er ansett for å utgjøre en risiko for utvikling av VTE, deriblant hjertesvikt, iskemisk hjerneslag, infeksjon, inflammatorisk tarmsykdom og reumatologiske lidelser (75). I tillegg har også atrieflimmer vist seg å gi signifikant økt risiko for både DVT og LE i løpet av de første 6 månedene etter diagnose, og vedvarende risikoøkning for utvikling av LE over 6 måneder etter diagnose (76).

VTE er ofte en kronisk tilstand og tidligere VTE er en klar risiko for nytt tilfelle av VTE. Kohortstudier har vist en generell 5-års risiko for residiv etter førstegangs-VTE på 20 til 25 %, og over 25 % risiko for residiv etter uprovosert VTE (77). Risikoen har vist seg å være høyest ved kreftassosiert førstegangs-VTE, og lavest ved førstegangs-VTE assosiert med forbigående utløsende årsak, som for eksempel kirurgi (67).

### **1.5.3 Kreftrelaterte risikofaktorer**

Kreftpasienter har økt risiko for utvikling av VTE på bakgrunn av en kombinasjon av flere ulike faktorer. Malignitet er en risikofaktor i seg selv da maligne celler, som tidligere beskrevet, stimulerer til aktivering av koagulasjonssystemet og solide tumorer kan

komprimere omkringliggende vev og forårsake venøs stase (67). I tillegg er type kreft, histologisk undertype, stadium og tid siden pasienten fikk kreftdiagnosen også av betydning. Det er også flere momenter ved kreftbehandlingen som utgjør mulige risikofaktorer, deriblant cytostatikabehandling, kirurgi og sentralvenekateter. Pasientrelaterte risikofaktorer som for eksempel arvelig trombofili, overvekt, komorbiditet og tidligere VTE er naturligvis også en viktig faktor (25).

Malignitet som utgår fra pankreas, lunge, ovarier og primære hjernetumorer har vist seg å ha høyest insidens av VTE (25). I forhold til VTE som første tegn på okkult cancer, har malignitet som utgår fra ovarier, pankreas, lunge og gastrointestinaltraktus, samt maligne blodsykdommer, vist seg å ha høyest insidens av VTE inntil 1 år før kreftdiagnosen foreligger (67). Som nevnt tidligere kan histologisk undertype også utgjøre en vesentlig risikofaktor. Eksempelvis er insidensen av VTE høyere hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen adenokarsinom enn de med plateepitelkarsinom (78).

Stadium og metastasering av kreft ser ut til å være sterkt assosiert med risiko for utvikling av VTE. Motsatt gir også manifest kreftassosiert VTE økt risiko for at det foreligger avansert stadium (79). En retrospektiv studie viste at metastasering innebærer 1,4 til 21,5 ganger høyere risiko for utvikling av VTE ved tolv av de vanligste krefttypene. I tillegg ble metastaser påvist hos 56 % av pasientene som utviklet VTE i løpet av studieperioden, selv om kun 21 % hadde kjent metastasering ved baseline (80). Resultater fra en kohortstudie av 40 994 kreftpasienter viste også en justert relativ risiko for utvikling av VTE på 2,9 ved kreft i stadium I og II, 7,5 i stadium III og 17,1 i stadium IV (81).

Risikoen for utvikling av VTE ser ut til å være høyest i de første månedene etter kreftdiagnosen stilles. En populasjonsstudie med 3220 pasienter viste en justert odds ratio (OR) på 53,5 de første 3 månedene etter kreftdiagnose med en reduksjon til 14,3 i intervallet 3 måneder til 1 år og 3,6 i intervallet 1 år til 3 år. Det tok endog 15 år etter kreftdiagnosen forelå før risikoen var redusert til et nivå tilnærmet lik risiko i den generelle populasjonen (23, 78).

Cytostatikabehandling innebærer 2 til 6 ganger høyere risiko for utvikling av VTE sammenlignet med risiko i den generelle populasjonen (78). Resultater fra kliniske studier tyder på at denne risikoøkningen har sammenheng med endringer i koagulasjonsfaktorer, proteiner med antikoagulante funksjoner og endotelceller, som kan forårsakes av flere ulike

typer cytostatika (82). Det ser også ut til at enkelte cytostatika gir høyere risikoøkning enn andre, eksempelvis antracykliner og platinakompleksforbindelser som cisplatin (83).

Sentrale venekateter (SVK) utgjør en høy risiko for utvikling av VTE og benyttes ofte hos kreftpasienter i forbindelse med administrasjon av cytostatikabehandling. SVK-assosiert DVT er ofte asymptomatisk og har en insidens på 27 til 67 %. I tillegg er LE en komplikasjon hos omlag 15 til 36 % av pasienter som utvikler symptomatisk SVK-assosiert DVT (84). Risikoen for utvikling av SVK-assosiert DVT er høyere ved mer enn ett forsøk ved innsettelse av SVK (OR = 5,5), tidligere SVK-innleggelse (OR = 3,8), venstresidig plassering (OR = 3,5), plassering av kateterspiss i vena cava istedenfor høyre atrium (OR = 2,7) og SVK-anleggelse i arm sammenlignet med bryst (OR = 8,1) (78).

## **1.6 Medikamentell tromboseprofylakse**

Antikoagulantika, også kalt blodfortynnende, er en gruppe medikamenter som reduserer blodets evne til å koagulere. Indikasjon for anvendelse av disse medikamentene foreligger blant annet ved primær- eller sekundærprofylaktisk behandling mot VTE. Antikoagulantika er inndelt i to hovedgrupper på bakgrunn av virkningsmekanisme: direkte og indirekte antikoagulantika (85). Det finnes flere typer antikoagulantika enn undernevnte, men disse anses ikke relevante for oppgavens problemstilling og er derfor ikke beskrevet.

### **1.6.1 Indirekte antikoagulantika**

#### **1.6.1.1 Ufraksjonert heparin**

Ufraksjonert heparin virker inn på flere trinn i koagulasjonssystemet og den antikoagulante effekten er umiddelbar. Viktigst er imidlertid doseavhengig potensering av antitrombin som har inhiberende virkning på flere av koagulasjonsfaktorene, deriblant trombin og faktor Xa. En annen viktig effekt er frigjøring av koagulasjonshemmeren «tissue factor pathway inhibitor» fra vaskulært endotel som inhiberer dannelsen av protrombinase-komplekset. Blødning er en viktig potensiell bivirkning ved bruk av ufraksjonert heparin, så vel som øvrige typer antikoagulantika, og forekommer hos 3 til 11 % av pasienter med normal hemostase (86, 87).

#### **1.6.1.2 Fraksjonert (lavmolekylært) heparin**

Fraksjonerte eller lavmolekylære hepariner (LMVH) skiller seg fra ufraksjonert heparin i henhold til virkningsmekanisme. Den antitrombotiske effekten medieres hovedsakelig av binding til antitrombin og dermed indirekte inhibering av faktor Xa analogt med ufraksjonert

heparin, men fraksjonert heparin har mindre effekt på inaktivering av trombin. Forholdet mellom antitrombotisk effekt og blødningsrisiko er det sammen som for ufraksjonert heparin. Det finnes flere typer preparater, deriblant Dalteparin (Fragmin) og Enoksaparin (Klexane) (88).

### **1.6.1.3 Fondaparinuks**

Fondaparinuks (Arixtra) er en syntetisk, selektiv hemmer av faktor Xa via potensering av antitrombin (89). Nøytralisering av faktor Xa avbryter koagulasjonskaskaden og inhiberer trombindannelsen. Fondaparinuks inaktiverer imidlertid ikke trombin direkte (90).

### **1.6.1.4 Vitamin K-antagonister**

Warfarin (Marevan) er den eneste godkjente vitamin K-antagonisten i Norge, men Dikumarol og Fenylindandion kan benyttes i ytterst spesielle tilfeller. Virkningsmekanismen til Warfarin er inhibering av vitamin K-epoksidreduktase og vitamin K-reduktase som katalyserer dannelsen av redusert vitamin K fra oksidert vitamin K. Redusert vitamin K er nødvendig for gammakarboksylering som er en nødvendig modifikasjon for aktivering av vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer (I, VII, IX og X). Virkningsmekanismen er altså hemming av syntesen av funksjonelle vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer (91).

## **1.6.2 Direkte antikoagulantika**

### **1.6.2.1 Direkte trombinhemmere**

Direkte trombinhemmere omfatter Dabigatran (Pradaxa), Bivalirudin og Argatroban (Novastan). Dabigatran er den mest aktuelle i forbindelse med profylaktisk behandling av VTE og tilhører gruppen direktevirkende orale antikoagulantika (DOAK).

Virkningsmekanismen er selektiv, kompetitiv og reversibel direkte inhibering av trombin. Dabigatran inhiberer både fritt trombin, fibrinbundet trombin og trombinindusert plateaggresjon (92).

### **1.6.2.2 Direkte faktor Xa-hemmere**

Direkte faktor Xa-hemmere omfatter Apiksaban (Eliquis), Rivaroksaban (Xarelto) og Edoksaban (Lixiana) som alle tilhører gruppen DOAK. Felles for disse er at de er selektive, reversible inhibitorer av faktor Xa. Innvirkning på trombinaseaktivitet varierer mellom de ulike preparatene (93-95).

## **1.7 Modeller for risikostratifisering**

Selv om profylaktisk antitrombotisk behandling kan bidra til å redusere risikoen for VTE, er det ikke rutinemessig anbefalt til bruk hos polikliniske kreftpasienter. De eventuelle fordelene ved slik behandling må vurderes opp mot økt blødningsrisiko, kostnader og behovet for daglige injeksjoner ved bruk av LMVH (96). I tillegg er de bakenforliggende patofysiologiske mekanismene ved kreftassosiert VTE komplekse og man må ta høyde for mange ulike variabler ved vurdering av risiko for utvikling av VTE hos den enkelte pasient. Vurdering basert på enkeltrisikofaktorer og enkeltstående biomarkører er derfor ikke anbefalt (97). For å kunne identifisere hvilke undergrupper som har høy versus lav risiko for utvikling av VTE, er det dermed fordelaktig å ta utgangspunkt i modeller for risikostratifisering. En slik modell kan brukes til å vurdere hvilke pasienter som er egnede kandidater for primærprofylaktisk antitrombotisk behandling, og dermed redusere risikoen hos disse uten å utsette pasienter som har lav risiko for utvikling av VTE for unødig økt blødningsrisiko. Sett i forhold til risikostratifisering for utvikling av VTE hos kreftpasienter, er Khorana skår den mest kjente og hyppigst anvendte modellen i klinisk praksis (96).

Samtidig må risikoen for utvikling av VTE også ses i sammenheng med risikoen for blødning. Kreftsykdom er i seg selv assosiert med økt blødningsrisiko og klinisk relevant blødning anslås å forekomme hos 6 til 10 % av pasienter med metastasert kreftsykdom (98).

Behandling med antikoagulantika bidrar til å øke risikoen ytterligere (99). Implementering av en modell for risikostratifisering av pasienter etter blødningsrisiko er dermed også nødvendig for å kunne vurdere hvilke pasienter som er egnede kandidater for primærprofylaktisk antitrombotisk behandling. Det har imidlertid foreløpig ikke blitt utviklet en risikostratifiseringsmodell for vurdering av blødningsrisiko hos kreftpasienter. Kreftassosiert blødningsrisiko påvirkes av mange ulike faktorer, deriblant krefttype, metastasering, cytostatikabehandling og trombocytopeni. En individuell tilnærming til vurdering av blødningsrisiko må dermed gjøres før oppstart av antikoagulant behandling (100).

### **1.7.1 Khorana skår**

Khorana skår er en risikostratifiseringsmodell som kan brukes til å vurdere hvilke polikliniske kreftpasienter som har moderat til høy versus lav risiko for utvikling av VTE. Det er et skåringsverktøy som består av fem ulike parametere: krefttype, KMI, blodplattetall, hemoglobinkonsentrasjon og leukocyttkonsentrasjon før oppstart av cytostatikabehandling. En sammenlagt skår på 0 indikerer at pasienten har lav risiko for utvikling av VTE, mens 1 til

2 poeng indikerer moderat risiko og  $\geq 3$  poeng indikerer høy risiko. En metaanalyse fra 2019 konkluderte med at Khorana skår er et velegnet verktøy for å identifisere polikliniske kreftpasienter med høy risiko for VTE som kandidater for tromboseprofylaktisk behandling. Det er endog et viktig poeng at av alle pasienter som utviklet VTE i løpet av en 6 måneders periode, var det kun 23,4 % av disse som tilhørte gruppen med høy risiko, hvilket betyr at majoriteten av pasienter som kommer til å utvikle VTE ikke identifiseres ved bruk av denne modellen (96).

**Tabell 1.** Khorana skår

Patient characteristics	Risk score
<b>1. Site of cancer</b>	
▪ Very high risk (stomach, pancreas)	2
▪ High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
<b>2. Prechemotherapy platelet count <math>\geq 350 \times 10^9/L</math></b>	1
<b>3. Hemoglobin level <math>&lt; 100 \text{ g/L}</math> or use of red cell growth factors</b>	1
<b>4. Prechemotherapy leukocyte count <math>&gt; 11 \times 10^9/L</math></b>	1
<b>5. BMI: <math>\geq 35 \text{ kg/m}^2</math></b>	1

## 1.8 Problemstilling

Hensikten med denne oppgaven var å lage en systematisk oversikt over kliniske studier som har undersøkt medikamentell primærprofylaktisk behandling mot VTE hos polikliniske kreftpasienter, og vurdere evidensgraden for slik behandling sett i sammenheng med gjeldende retningslinjer for behandling og forebygging av VTE. Sett i forhold til type medikamentell primærprofylakse, vil denne oppgaven hovedsakelig fokusere på LMVH og DOAK.

## 2 Metode

Opgaven er skrevet i form av en litteraturstudie med hensikt om å gi en systematisk oversikt over emnet. Etter formulering av oppgavens problemstilling, ble det besluttet at to nylig publiserte studier på emnet, CASSINI (101) og AVERT (102), skulle være sentrale for oppgaven. Øvrig materiale er innhentet via et systematisk litteratursøk gjort i PubMed. Det

ble ikke gjort søk i øvrige databaser, da litteraturgrunnlaget innhentet via PubMed ble antatt å være tilstrekkelig.

## 2.1 Søkestrategi

Problemstillingen er fremstilt i et PICO-rammeverk i tabell 2. Dette ble brukt som utgangspunkt både ved utforming av søkeord og utvelgelse av artikler.

Tabell 2. PICO-rammeverk

<b>POPULASJON</b>	Polikliniske kreftpasienter >18 år.
<b>INTERVENSJON</b>	Medikamentell primærprofylakse mot VTE i form av LMVH eller DOAK.
<b>SAMMENLIGNING</b>	Placebo, observasjon eller annen type antikoagulantika.
<b>ENDEMÅL</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- VTE (DVT og LE).</li><li>- Overlevelse eller mortalitet.</li><li>- Blødning.</li></ul>

Søket ble påbegynt i august og avsluttet i desember 2020. Følgende søkeord ble benyttet: [("venous thromboembolism" OR "venous thrombosis" OR "deep vein thrombosis" OR "pulmonary embolism") AND ("cancer" OR "malignancy" OR "neoplasm") AND ("prevention" OR "prophylaxis")].

## 2.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Søket ble avgrenset til randomiserte kontrollerte studier (RCT) og observasjonsstudier publisert i tidsperioden 2000 til 2020. Språket ble avgrenset til engelsk. Inklusjonskriterier var følgende:

- RCT eller observasjonsstudie.
- Polikliniske pasienter >18 år.
- Kjent malignitet.
- Intervensjon i form av medikamentell primærprofylakse mot VTE (LMVH eller DOAK).



- Intervensjonsgruppen må være sammenlignet med en observasjonsgruppe eller placebo, eller studien må sammenligne effekten av én type antikoagulantika med en annen.
- Endemål i form av VTE, overlevelse, mortalitet og/eller blødning.

Eksklusjonskriterier var følgende:

- Sekundærprofylaktisk behandling.
- Postoperativ profylakse.
- Artikler som ikke er tilgjengelig på norsk eller engelsk.
- Manglende tilgang på fulltekst.

## 2.3 Datainnsamling

Utvelgelse av studier ble gjort i tre runder. Først etter relevans basert på tittel, deretter abstrakt og til slutt relevans basert på artikkelen i fulltekst. Øvrig litteratur som utgjør grunnlaget for blant annet oppgavens innledning, ble funnet gjennom ikke-systematiske søk gjort i PubMed og Google Scholar.

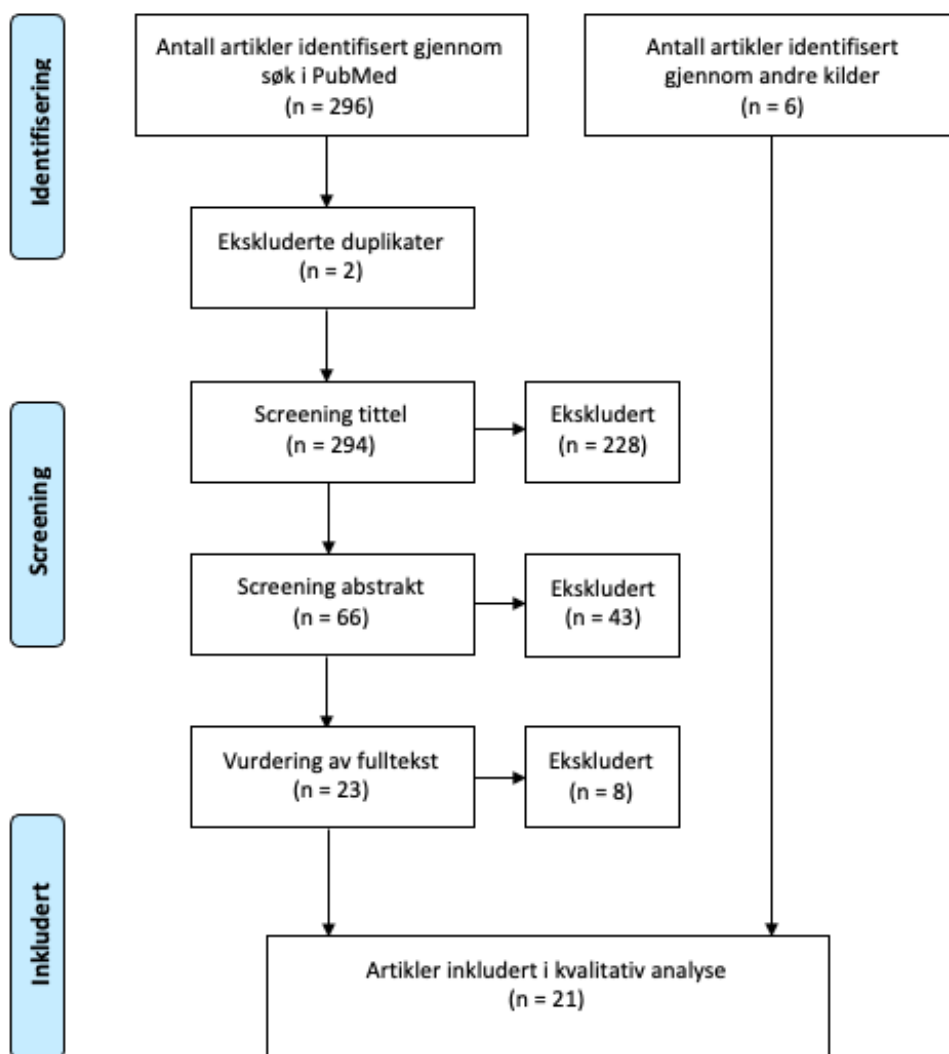
Etter seleksjonsprosessen var fullført ble kvaliteten av hver enkelt studie vurdert ved bruk av GRADE-systemet. I GRADE-systemet vurderes kvaliteten på dokumentasjon ut fra fem kriterier som kan resultere i nedgradering: studiekvalitet, konsistens, direkthet, presisjon og rapporteringsskjevheter. Studiekvalitet kan ut fra disse kriteriene graderes i fire ulike nivåer: høy (⊕⊕⊕⊕), moderat (⊕⊕⊕), lav (⊕⊕) og svært lav (⊕) (103).

Det ble gjort en systematisk gjennomgang av hver enkelt studie med innhenting av data vedrørende studiepopulasjonskarakteristikk, intervensjon, oppfølging og endemål som omhandlet VTE, overlevelse, mortalitet og/eller blødning. Funnene ble videre sammenfattet i en narrativ syntese med oppsummering av studiemetoder og relevante resultater kategorisert etter endemål.

## 3 Resultater

Som tidligere nevnt var to av artiklene identifisert før det systematiske litteratursøket ble utført. Søk i PubMed 15.12.20 på kombinasjonen av overnevnte søkeord ga et resultat på 296 artikler. Etter eksklusjon basert på tittel gjensto 66 artikler. Deretter gjensto 23 artikler etter eksklusjon basert på abstrakt og 15 artikler etter eksklusjon basert på fulltekst. I tillegg ble ytterligere 4 artikler identifisert via en Cochrane-studie (104). En oversikt over ekskluderte

artikler som ble vurdert i fulltekst ligger vedlagt oppgaven (vedlegg 4) og årsaker til eksklusjon var henholdsvis feil studiemodell, postoperativ profylakse, feil type studiepopulasjon og manglende tilgang på fulltekst. Dette ga et sammenlagt resultat på 21 artikler og 22 studier som ble inkludert i denne litteraturstudien. Artiklene ble publisert i tidsperioden fra 2004 til 2019 med data fra 1995 til 2018. Alle de inkluderte studiene er RCT-studier, hvorav 9 av studiene var dobbelblindet og placebokontrollert, mens de resterende 13 studiene var ublindet. Intervensjonsgruppen var sammenlignet med observasjonsgruppe i 10 av disse studiene, annen type intervensjon i to av studiene (105, 106) og tre grupper med ulik dosering ble sammenlignet uten kontrollgruppe i én av studiene (107).



**Figur 4.** Prisma flytdiagram

### 3.1 Studiepopulasjon

Studiene ble utført i 47 ulike land og antall randomiserte deltakere varierte fra 39 til 3212, med et totalt antall randomiserte deltagere på 12 549 på tvers av studiene. Fem av studiene hadde <100 deltagere, ni studier hadde  $\geq 100$  til <500 deltagere, fem studier hadde  $\geq 500$  til <1000 deltagere og tre studier hadde >1000 deltagere. Median alder var 54 til 68 år, hvorav kun fem av studiene hadde en studiepopulasjon med median alder <60 år (105, 108-111). Kjønnfordeling sett i forhold til mannlige deltakere varierte fra 41,6 % til 87,0 %, med eksklusjon av to studier som hadde utelukkende kvinnelige deltagere (107, 110). Baselinekarakteristikk var generelt velbalansert mellom intervensjonsgrupper og kontrollgrupper.

#### 3.1.1 Malignitet

Ni av tjueto studier hadde en studiepopulasjon bestående av pasienter med et bredt spekter av ulike krefttyper. En oversikt over denne populasjonskarakteristikken finnes i vedlegg 1. Elleve av studiene hadde avgrenset studiepopulasjonen til pasienter med én enkelt krefttype, hvorav fem studier fokuserte utelukkende på pasienter med lungekreft, to studier fokuserte på pasienter med pankreaskreft, to studier på pasienter med myelomatose, én studie på pasienter med brystkreft og én studie på pasienter med eggstokkreft. Til forskjell fra de øvrige studiene, hadde studiene fra Zwicker *et al* og van Dormaal *et al* en studiepopulasjon bestående av pasienter med tre ulike krefttyper: småcellet lungekreft, pankreaskreft og kolorektal kreft stadium IV i den ene studien og ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft og pankreaskreft i den andre studien (112, 113).

Sett i forhold til metastasering, var andelen pasienter med metastasert kreftsykdom rapportert i tretten av tjuen studier. I én av studiene hadde omlag 20 % av studiepopulasjonen metastasert kreftsykdom (102), mens andelen var 40 til 60 % i fem av studiene (101, 111, 114-116), 70 til 80 % i tre av studiene (112, 113, 117) og 85 til 100 % i ytterligere tre studier (118-120). I studien fra Lecumberri *et al* var pasienter med metastasert sykdom ekskludert fra studiedeltagelse (121).

### 3.2 Intervensjon og oppfølging

Intervensjon besto av medikamentell antikoagulantika i form av LMVH eller DOAK i alle de inkluderte studiene. LMVH var hyppigst anvendt, mens kun tre av studiene anvendte DOAK som studiemedikament.

### LMVH:

- Bemiparin: 1 studie. Intervensjon var sammenlignet med observasjon og doseringen var 3500 E daglig (121).
- Certoparin: 2 studier. Intervensjon var sammenlignet med placebo i begge studiene og doseringen var 3000 E daglig (110).
- Dalteparin: 7 studier. Intervensjon var sammenlignet med observasjon i seks av studiene og placebo i én studie. Doseringen var 5000 E, 50-150 E/kg eller 150-200 E/kg daglig (107, 108, 111, 115, 116, 120, 122).
- Enoksaparin: 5 studier. Intervensjon var sammenlignet med observasjon i tre av studiene, annen intervensjon i form av acetylsalisylsyre (ASA) i én av studiene og både ASA og warfarin i én av studiene. Doseringen var 1 mg/kg eller 40 mg daglig (105, 106, 112, 114, 117).
- Nadroparin: 3 studier. Intervensjon var sammenlignet med observasjon i én studie og placebo i to av studiene. Doseringen var 3800 E daglig i den ene studien (123) og 3800 – 7600 E eller 3800 – 15200 E daglig avhengig av pasientens vekt i de to andre studiene (113, 119).

### Ultra-LMVH:

- Semuloparin: 1 studie. Intervensjon var sammenlignet med placebo og doseringen var 20 mg daglig (109).

### DOAK, direkte faktor Xa-hemmer:

- Apiksaban: 2 studier. Intervensjon var sammenlignet med placebo i begge studiene. Doseringen var 2,5 mg daglig i den ene studien (102) og 5, 10 eller 20 mg daglig i den andre studien (118).
- Rivaroksaban: 1 studie. Intervensjon var sammenlignet med placebo og doseringen var 10 mg daglig (101).

Intervensjonsvarigheten varierte fra 6 uker i studien som hadde kortest behandlingsvarighet (119), til 1 år i studien som hadde lengst behandlingsvarighet (120). Median intervensjonsvarighet på tvers av studiene var 3,5 måneder. Dette er endog ikke medregnet studien fra Ek *et al* hvor intervensjonsvarighet var noe uklart definert som fra første dag av behandling med kjemoterapi til dag 21 av siste syklus og median intervensjonsvarighet ikke var rapportert (114).

Majoriteten av studiene hadde hyppig oppfølging av studiedeltagerne med anamnese (VTE-symptomer, bivirkninger osv.), klinisk undersøkelse, biokjemiske prøver og vurdering av compliance hver 2. til 3. uke eller i forbindelse med besøk for cytostatikabehandling, da oftest ved oppstart av hver syklus. Fem av studiene oppga å ha utført screening for DVT med ultralyd av underekstremiteter ved baseline og i en av studiene fra Khorana *et al* ble det i tillegg utført computertomografi for å utelukke LE. Disse studiene hadde også kontinuerlig screening for DVT hver 2. til 8. uke av intervensjonsperioden (101, 108, 110, 112). Oppfølgingstiden varierte fra 2 måneder i studien med kortest oppfølgingstid (112), til 41 måneder i studien med lengst oppfølgingstid (114). Median oppfølgingstid var omlag 10 måneder.

### **3.3 Studiekvalitet**

GRADE-skjemaer for de ulike studiene ligger vedlagt oppgaven (vedlegg 3). Studiekvaliteten varierte fra høy til lav i henhold til GRADE-kriteriene. RCT-studier starter på høy kvalitet fordi disse studiene er mindre utsatt for påvirkning og feilkilder enn øvrige studiedesign. Det er imidlertid flere faktorer som kan føre til nedgradering av studiekvaliteten (103). Flere av studiene var ublindert hvilket medfører nedgradering med ett nivå. Studien fra Pelzer *et al* ble i tillegg nedgradert grunnet manglende rapportering av flere endemål som var nevnt i den opprinnelige studieprotokollen (124). Flere av studiene hadde også problemer med frafall av deltagere i løpet av studien, hvilket kan medføre nedgradering med mindre dette er tatt hensyn til ved en «intention-to-treat» (ITT) analyse. I enkelte av studiene var det utført såkalte modifiserte ITT-analyser, hvor pasienter som hadde falt fra studien på diverse grunnlag ikke var inkludert i ITT-populasjonen. Dette ble ikke vurdert som tilstrekkelig da man dermed fortsatt ikke kan utelukke at det foreligger frafallsskjevhet og at dette kan ha påvirket studieresultatet.

### **3.4 Endemål**

Et av inklusjonskriteriene for artikler som ble inkludert i denne oppgaven var endemål i form av VTE, overlevelse, mortalitet og/eller blødning. Alle de 22 inkluderte studiene hadde endemål som omhandlet blødning, 20 hadde endemål som omhandlet VTE og 18 hadde endemål som omhandlet overlevelse og/eller mortalitet.

### 3.4.1 VTE

Tabell 3. Resultat av intervensjon på VTE.

Studie	Intervensjon	Resultat	Konklusjon	GRADE
Carrier <i>et al</i> , AVERT, 2019 (102). n = 574 (n <sub>i</sub> = 291, n <sub>k</sub> = 283).	Apiksaban.	Insidens av VTE innen 180 dager etter randomisering: <ul style="list-style-type: none"> <li>Apiksaban: 12 av 288 – 4,2 %</li> <li>Placebo: 28 av 275 – 10,2 % (HR 0.41; 95 % CI, 0.26 – 0.65; P&lt;0.001)</li> </ul> Justert OR for VTE assosiert med bruk av apiksaban sammenlignet med placebo var 0,39 (95 % CI, 0.20 – 0.76).	Signifikant redusert insidens av VTE.	⊕⊕⊕ Nedgradert grunnet risiko for frafallsskjevhet.
Levine <i>et al</i> , 2012 (118). n = 125 (n <sub>i</sub> = 32/30/33, n <sub>k</sub> = 30).	Apiksaban.	Insidens av symptomatisk VTE: <ul style="list-style-type: none"> <li>5 mg: 0 av 32 – 0 %</li> <li>10 mg: 0 av 29 – 0 %</li> <li>20 mg: 0 av 32 – 0 %</li> <li>Placebo: 3 av 29 – 10,3 %</li> </ul>	Ikke utført sammenligning mellom gruppene.	⊕⊕ Nedgradert grunnet risiko for frafallsskjevhet og manglende direktet.
Khorana <i>et al</i> , CASSINI, 2019 (101). n = 841 (n <sub>i</sub> = 420, n <sub>k</sub> = 421).	Rivaroksaban.	Insidens av VTE innen 180 dager etter randomisering: <ul style="list-style-type: none"> <li>Rivaroksaban: 25 av 420 – 6,0 %</li> <li>Placebo: 37 av 421 – 8,8 % (HR 0.66; 95 % CI, 0.40 – 1.09; P=0.10)</li> </ul>	Ikke signifikant redusert insidens av VTE.	⊕⊕⊕⊕
Lecumberri <i>et al</i> , ABEL, 2013 (121). n = 39 (n <sub>i</sub> = 20, n <sub>k</sub> = 18).	Bemiparin.	Insidens av symptomatisk VTE: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bemiparin: 0 av 20 – 0 %</li> <li>Kontroll: 4 av 18 – 22 % (P=0.04)</li> </ul>	Signifikant redusert insidens av VTE.	⊕⊕ Nedgradert grunnet manglende blinding og risiko for frafallsskjevhet.
Haas <i>et al</i> , TOPIC-1, 2012 (110). n = 353 (n <sub>i</sub> = 174, n <sub>k</sub> = 179).	Certoparin.	VTE innen 6 måneder: <ul style="list-style-type: none"> <li>Certoparin: 7 av 174 – 4,0 %</li> <li>Placebo: 7 av 177 – 4,0 % (OR 1.02; 95 % CI 0.30 – 3.48; P=1.000)</li> </ul>	Ikke signifikant redusert insidens av VTE.	⊕⊕⊕ Nedgradert grunnet risiko for frafallsskjevhet.
Haas <i>et al</i> , TOPIC-2, 2012 (110). n = 547 (n <sub>i</sub> = 273, n <sub>k</sub> = 274).	Certoparin.	VTE innen 6 måneder: <ul style="list-style-type: none"> <li>Certoparin: 12 av 268 – 4,6 %</li> <li>Placebo: 22 av 264 – 8,3 % (OR 0.52; 95 % CI 0.23 – 1.12; P=0.078)</li> </ul> Endog signifikant redusert VTE-insidens hos pasienter med lungekreft stadium IV (OR 0.32; 95 % CI 0.09 – 0.98; P=0.032).	Ikke signifikant redusert insidens av VTE, med unntak av hos en undergruppe av pasienter med lungekarsinom stadium IV (post-hoc-analyse).	⊕⊕⊕ Samme artikkel som over.
Elit <i>et al</i> , 2012 (107). n = 77 (n <sub>i</sub> = 26/25/26).	Dalteparin.	Symptomatisk VTE: Ingen av VTE-hendelsene skjedde innen 7 dager etter endt behandling. <ul style="list-style-type: none"> <li>50 E/kg: 2 av 26 – 7,7 %. 1 symptomatisk LE 10 dager etter avsluttet behandling og 1 asymptomatisk LE 33 dager etter avsluttet behandling.</li> <li>100 E/kg: 0 av 25 – 0 %</li> <li>150 E/kg: 1 av 26 – 3,8 %. DVT 8 dager etter avsluttet behandling.</li> </ul>	Ingen tilfeller av symptomatisk VTE innen 7 dager etter avsluttet behandling.	⊕⊕⊕ Nedgradert grunnet manglende blinding.
Kakkar <i>et al</i> , FAMOUS, 2004 (120). n = 385 (n <sub>i</sub> = 196, n <sub>k</sub> = 189).	Dalteparin.	Symptomatisk VTE: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 4 av 190 – 2,4 %</li> <li>Placebo: 5 av 184 – 3,3%</li> </ul>	Ikke utført sammenligning mellom gruppene.	⊕⊕⊕ Nedgradert grunnet risiko for frafallsskjevhet
Khorana <i>et al</i> , PHACS, 2017 (108). n = 98 (n <sub>i</sub> = 50, n <sub>k</sub> = 48).	Dalteparin.	VTE innen 12 uker: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 6 av 50 – 12 %</li> <li>Kontroll: 10 av 48 – 21 % (HR 0.69; 95 % CI 0.23 – 1.89)</li> </ul> Absolutt risikoreduksjon 9 %, empirisk relativ risikoreduksjon 42 %, «number needed to treat» =12; P=0.28; ustratifisert HR = 0.64; 95 % CI 0.23 – 1.89.	Ikke signifikant redusert risiko for VTE.	⊕⊕⊕ Nedgradert grunnet manglende blinding.
Macbeth <i>et al</i> , FRAGMATIC, 2016 (116). n = 2202 (n <sub>i</sub> = 1101, n <sub>k</sub> = 1101).	Dalteparin.	VTE: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 61 av 1101 – 5,5 %</li> <li>Kontroll: 107 av 1101 – 9,7</li> </ul>	Signifikant redusert insidens av VTE.	⊕⊕⊕ Nedgradert grunnet manglende blinding.
Maraveyas <i>et al</i> , FRAGEM, 2012 (115).	Dalteparin.	Tromboembolisk hendelse innen <100 dager: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 2 av 59 – 3,4 %</li> </ul>	Signifikant redusert insidens av	⊕⊕ Nedgradert grunnet manglende blinding

n = 123 (n <sub>i</sub> = 60, n <sub>k</sub> = 63).		<ul style="list-style-type: none"> <li>Kontroll: 14 av 60 – 23,3 % (RR 0.145; 95 % CI 0.035 – 0.612; P=0.002)</li> </ul> <p>Tromboembolisk hendelse innen oppfølgingstid på &gt;100 dager:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 7 av 59 – 12 %</li> <li>Kontroll: 17 av 60 – 28 % (RR 0.419; 95 % CI 0.187 – 0.935; P=0.039)</li> </ul>	tromboemboliske hendelser.	og risiko for frafallsskjevhet.
Sideras <i>et al</i> , 2006 (122). n = 141 (n <sub>i</sub> = 69, n <sub>k</sub> = 72).	Dalteparin.	Tromboemboliske hendelser: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 4 av 68 – 6 %</li> <li>Kontroll/placebo: 5 av 70 – 7 % (P=0.70)</li> </ul>	Ikke signifikant redusert insidens av tromboemboliske hendelser.	⊕⊕ Nedgradert grunnet manglende blinding og risiko for frafallsskjevhet.
Ek <i>et al</i> , 2018 (114). n = 390 (n <sub>i</sub> = 195, n <sub>k</sub> = 195).	Enoksaparin.	VTE-insidens: <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparin: 5 av 186 – 2,7 %</li> <li>Kontroll: 16 av 191 – 8,4 % (P=0.02)</li> </ul> <p>Kumulativ VTE-insidens etter 6 måneder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparin: 2,5 %</li> <li>Kontroll: 8,5 % (HR, 0.31; 95 % CI 0.11–0.84; P=0.02)</li> </ul>	Signifikant redusert insidens av VTE.	⊕⊕ Nedgradert grunnet manglende blinding og risiko for frafallsskjevhet.
Larocca <i>et al</i> , RV-MM-PI209, 2012 (105). n = 342 (n <sub>i</sub> = 166, n <sub>k</sub> = 176).	Enoksaparin.	Insidens av symptomatisk VTE: <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparin: 2 av 166 – 1,20 %</li> <li>ASA: 4 av 176 – 2,27 % (P=0.452)</li> </ul> <p>Symptomatisk LE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparin: 0 av 166 – 0 %</li> <li>ASA: 3 av 176 – 1,70 %</li> </ul> <p>Absolutt differens for DVT-insidens var -0.07% (95 % CI, -2.35-2.21; P=0.953) og absolutt differens for LE var 1.70% (95 % CI, -0.21-3.62; P=0.091).</p>	Primærprofylaktisk behandling med enoksaparin eller ASA gir lav insidens av VTE hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose. Enoksaparin var mer effektivt enn ASA til forebygging av LE.	⊕⊕⊕ Nedgradert grunnet manglende blinding.
Palumbo <i>et al</i> , 2011 (106). n = 667 (n <sub>i</sub> = 221/224/222).	Enoksaparin.	Symptomatisk tromboembolisk hendelse: <ul style="list-style-type: none"> <li>LMVH: 11 av 219 – 5,0 %</li> <li>ASA: 14 av 220 – 6,4 %</li> <li>Warfarin: 18 av 220 – 8,2 %</li> </ul> <p>Ingen signifikant statistisk absolutt forskjell mellom LMVH og ASA (P=0.544) eller LMVH og warfarin (P=0.183). LMVH viste seg endog å være mer effektivt enn warfarin til forebygging av tromboemboliske hendelser hos pasienter &gt;65 år (P=0.006).</p>	Lav insidens av tromboemboliske hendelser. Ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene, med unntak av at LMVH var mer effektivt enn warfarin hos pasienter >65 år.	⊕⊕ Nedgradert grunnet manglende blinding og risiko for frafallsskjevhet.
Pelzer <i>et al</i> , CONKO-004, 2015 (117). n = 312 (n <sub>i</sub> = 160, n <sub>k</sub> = 152).	Enoksaparin.	VTE innen 3 måneder: <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparin: 2 av 160 – 1,3 %</li> <li>Kontroll: 15 av 152 – 9,7 % (HR 0.12; 95 % CI, 0.03 – 0.52; <math>\chi^2</math> P=0.001)</li> </ul> <p>Estimert kumulativ insidensrate av VTE innen 3 måneder var 1,3 % i enoksaparingruppen og 10,2 % i kontrollgruppen (P=0.001). Total kumulativ insidensrate var 6,4 % i enoksaparingruppen og 15,1 % i kontrollgruppen (HR 0.40; 95 % CI, 0.19 – 0.83; P=0.01).</p>	Signifikant redusert insidens av VTE.	⊕⊕ Nedgradert grunnet manglende blinding og risiko for rapporteringsskjevhet.
Zwicker <i>et al</i> , MicroTEC, 2013 (112). n = 66 (n <sub>i</sub> = 23, n <sub>k</sub> = 11/32).	Enoksaparin.	Kumulativ VTE-insidens etter 2 måneder: <ul style="list-style-type: none"> <li>Høy TFMP + enoksaparin: 5,6 %</li> <li>Høy TFMP: 27,2 %</li> <li>Lav TFMP: 7,2 %</li> </ul> <p>Pasienter med høy TFMP randomisert til observasjon hadde 7 ganger høyere risiko for utvikling av VTE enn i enoksaparingruppen (HR 6.70; 95 % CI 1.03 – 43.17, Gray's test P=0.06).</p>	Signifikant redusert risiko for VTE.	⊕⊕⊕ Nedgradert grunnet manglende blinding.
Agnelli <i>et al</i> , PROTECHT, 2009 (123). n = 1166 (n <sub>i</sub> = 779, n <sub>k</sub> = 387).	Nadroparin.	Symptomatisk tromboembolisk hendelse innenfor studieperioden + 10 dager: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: 15 av 769 – 2,0 %</li> <li>Placebo: 15 av 381 – 3,9 % (P=0.02)</li> </ul> <p>VTE innenfor studieperioden + 10 dager:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: 11 av 769 – 1,4 %</li> <li>Placebo: 11 av 381 – 2,9 %</li> </ul>	Signifikant redusert insidens av tromboemboliske hendelser.	⊕⊕⊕ Nedgradert grunnet risiko for frafallsskjevhet.

Van Doormaal <i>et al</i> , INPACT, 2011 (113). n = 503 (n <sub>i</sub> = 244, n <sub>k</sub> = 259).	Nadroparin.	VTE: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: 16 av 240 – 6,7 %</li> <li>Kontroll: 15 av 250 – 6,0 %</li> </ul>	Ingen forskjell i insidens av VTE.	⊕⊕ Nedgradert grunnet manglende blinding og risiko for frafallsskjevhet.
Agnelli <i>et al</i> , SAVE-ONCO, 2012 (109). n = 3212 (n <sub>i</sub> = 1608, n <sub>k</sub> = 1604).	Semuloparin.	Symptomatisk VTE eller død forårsaket av VTE: <ul style="list-style-type: none"> <li>Semuloparin: 20 av 1608 – 1,2 %</li> <li>Placebo: 55 av 1604 – 3,4 % (HR 0.36; 95 % CI, 0.21 – 0.60; P&lt;0.001)</li> </ul> Semuloparin var assosiert med redusert risiko for både DVT (OR 0,32; 95 % CI, 0.15 – 0.62) og LE (OR 0,41; 95 % CI, 0.19 – 0.85). Ikke detektert heterogenitet i behandlingseffekt ved stratifisering for undergrupper (krefttype, stadium og geografisk region).	Signifikant redusert insidens av VTE.	⊕⊕⊕⊕

n<sub>i</sub> = intervensjonsgruppe, n<sub>k</sub> = kontrollgruppe.

VTE-insidens var inkludert i primært endemål for tolv av studiene og sekundære endemål for åtte av studiene. I fire av studiene var endog endemålet definert som tromboembolisk hendelse, inkludert VTE, arteriell tromboembolisme og akutte kardiovaskulære hendelser (hjerneslag og akutt myokardielt infarkt). Insidensen av arterielle hendelser var lav i to av studiene (106, 123), men betydelig i studien fra Maraveyas *et al* da det er oppgitt at 26 pasienter hadde totalt 37 tromboemboliske hendelser og at 18,9 % av disse var arterielle. To av pasientene ble senere ekskludert fra analyse og det framgår ikke hva som var den endelige insidensen av venøse og arterielle hendelser (115). I studien fra Sideras *et al* og var det ikke oppgitt hvor stor andel av tromboemboliske hendelser som var utgjort av venøse versus arterielle hendelser (122). Det er dermed usikkert hvorvidt resultatet ville vært signifikant eller ikke ved eksklusjon av arterielle hendelser i disse to studiene.

Studiekvalitet i henhold til GRADE-kriteriene varierte fra høy til lav, hvorav to studier ble vurdert til høy kvalitet, ti til moderat og de resterende åtte studiene ble vurdert til lav kvalitet. Årsaker til nedgradering var hovedsakelig manglende blinding og risiko for frafallsskjevhet, hvor andelen randomiserte pasienter som ble ekskludert fra analyser varierte fra 0,5 – 3,3 % (102, 106, 110, 113-115, 118, 121-123). Fem studier ble tidlig terminert, fire grunnet langsom rekruttering (107, 108, 118, 121) og én fordi intervensjon ikke viste seg å gi signifikant redusert insidens av VTE etter en planlagt interimanalyse (110).

I syv av tjue studier var konklusjonen at intervensjonen ga signifikant redusert insidens av og/eller risiko for VTE sammenlignet med observasjon eller placebo, mens resultatet derimot var ikke-signifikant i fem av studiene. Arterielle hendelser var inkludert i endemålet for fire av studiene, hvor to av disse konkluderte med signifikant redusert insidens av tromboemboliske hendelser. Studiene fra Larocca *et al* og Palumbo *et al* skilte seg ut fra de



andre studiene i forhold til at enoksaparin her var sammenlignet med annen intervensjon i form av ASA i den ene studien og både ASA og warfarin i den andre studien. Konklusjonen ble at primærprofylaktisk behandling med enoksaparin, ASA eller warfarin gir lav insidens av VTE hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose som blir behandlet med talidomid eller lenalidomid. Enoksaparin viste seg også å være mer effektivt til forebygging av LE enn ASA i studien fra Larocca *et al* (105), og mer effektivt til forebygging av tromboemboliske hendelser enn warfarin hos pasienter over 65 år i studien fra Palumbo *et al* (106). I studien fra Elit *et al* var intervensjon sammenlignet i tre ulike doseringer, men effekten ble ikke sammenlignet med en kontrollgruppe. Studiepopulasjonen hadde ingen tilfeller av symptomatisk VTE innen 7 dager etter avsluttet behandling, men effekt på forebygging av VTE kan endog ikke vurderes i tilfredsstillende grad grunnet mangel på kontrollgruppe (107).

I studien fra Levine *et al* ble det ikke utført analyser for sammenligning av VTE-insidens mellom de ulike gruppene, trolig fordi dette var en fase II studie hvor formålet var å vurdere sikkerhet ved bruk av apiksaban til primærprofylaktisk behandling av VTE og det primære endemålet var blødning (118). Det ble heller ikke utført en sammenligning mellom gruppene i studien fra Kakkar *et al* (120). To studier manglet statistisk styrke for endemålet, den ene grunnet lavere antall rekrutterte pasienter enn beregnet utvalgsstørrelse (108) og den andre fordi høyere VTE-rater ble brukt for å beregne utvalgsstørrelse enn det som ble oppnådd i studien (110).

### 3.4.2 Overlevelse

**Tabell 4.** Resultat av intervensjon på overlevelse.

Studie	Intervensjon	Resultat	Konklusjon	GRADE
Carrier <i>et al</i> , AVERT, 2019 (102). n = 574 (n <sub>i</sub> = 291, n <sub>k</sub> = 283).	Apiksaban.	Mortalitet: <ul style="list-style-type: none"> <li>Apiksaban: 35 av 288 – 12,2 %</li> <li>Placebo: 27 av 275 – 9,8 % (HR 1.29; 95 % CI, 0.98 – 1.71)</li> </ul> 87 % av dødsfallene var relatert til kreftsykdom.	Ikke signifikant redusert mortalitet.	⊕⊕⊕
Khorana <i>et al</i> , CASSINI, 2019 (101). n = 841 (n <sub>i</sub> = 420, n <sub>k</sub> = 421).	Rivaroksaban.	Død innen 180 dager etter randomisering: <ul style="list-style-type: none"> <li>Rivaroksaban: 84 av 420 – 20,0 %</li> <li>Placebo: 100 av 421 – 23,8 % (HR 0.83; 95 % CI, 0.62 – 1.11)</li> </ul>	Ikke signifikant redusert mortalitet.	⊕⊕⊕⊕
Lecumberri <i>et al</i> , ABEL, 2013 (121). n = 39 (n <sub>i</sub> = 20, n <sub>k</sub> = 18).	Bemiparin.	Median overlevelse: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bemiparin: 1133 dager</li> <li>Kontroll: 345 dager (HR 2.96; 95 % CI, 1.22-7.21, P=0.017)</li> </ul> 1-års overlevelse på 90 % i intervensjonsgruppen sammenlignet med 41 % i kontrollgruppen (P=0.040), og 2-års overlevelse på 71 % versus 35 % (P=0.042).	Signifikant økt overlevelse.	⊕⊕
Haas <i>et al</i> , TOPIC-1, 2012 (110). n = 353 (n <sub>i</sub> = 174, n <sub>k</sub> = 179).	Certoparin.	Mortalitet: <ul style="list-style-type: none"> <li>Certoparin: 15 av 174 – 8,6 %</li> <li>Placebo: 12 av 178 – 6,7 %</li> </ul>	Ikke utført analyse for sammenligning av mortalitet/overlevelse.	⊕⊕⊕

Haas <i>et al</i> , TOPIC-2, 2012 (110). n = 547 (n <sub>i</sub> = 273, n <sub>k</sub> = 274).	Certoparin.	Mortalitet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Certoparin: 55 av 273 – 20,2 %</li> <li>• Placebo: 59 av 273 – 21,6 %</li> </ul>	Ikke utført analyse for sammenligning av mortalitet/overlevelse.	⊕⊕⊕
Altinbas <i>et al</i> , 2004 (111). n = 84 (n <sub>i</sub> = 42, n <sub>k</sub> = 42).	Dalteparin.	Overlevelse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dalteparin: 1-års totaloverlevelse på 51,3 % og 2-års totaloverlevelse på 17,2 %. Median overlevelse på 13,0 måneder.</li> <li>• Kontroll: 1-års totaloverlevelse på 29,5 % og 2-års totaloverlevelse på 0,0 %. Median overlevelse på 8,0 måneder (P=0.01).</li> </ul>	Signifikant økt overlevelse.	⊕⊕ Nedgradert grunnet manglende blinding. Vurdert som lav-moderat grunnet manglende beskrivelse av randomisering og allokering.
Khorana <i>et al</i> , PHACS, 2017 (108). n = 98 (n <sub>i</sub> = 50, n <sub>k</sub> = 48).	Dalteparin.	Mortalitet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dalteparin: 8 av 50 – 16 %</li> <li>• Kontroll: 6 av 48 – 13 %</li> </ul> Majoriteten av dødsfall var relatert til kreftsykdommen.	Ikke redusert mortalitet.	⊕⊕⊕
Macbeth <i>et al</i> , FRAGMENTIC, 2016 (116). n = 2202 (n <sub>i</sub> = 1101, n <sub>k</sub> = 1101).	Dalteparin.	Mortalitet og overlevelse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dalteparin: 993 av 1101 – 90 %. Median totaloverlevelse på 9,8 måneder og 1-års overlevelse på 41,3 %.</li> <li>• Kontroll: 1020 av 1101 – 93 %. Median totaloverlevelse på 10,2 måneder og 1-års overlevelse på 42,5 % (HR, 1.01; 95 % CI, 0.93 - 1.10; P=0.814)</li> </ul> Justering for stratifiseringsfaktorer påvirket ikke resultatet. Årsak til død var relatert til lungekreft hos 88 % av pasientene.	Ikke økt totaloverlevelse eller 1-års overlevelse.	⊕⊕⊕
Maraveyas <i>et al</i> , FRAGEM, 2012 (115). n = 123 (n <sub>i</sub> = 60, n <sub>k</sub> = 63).	Dalteparin.	Totaloverlevelse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dalteparin: median totaloverlevelse på 8,7 måneder. 100-dagers mortalitet på 7 %.</li> <li>• Kontroll: median totaloverlevelse på 9,7 måneder (P=0.682). 100-dagers mortalitet på 11 % (P=0.388).</li> </ul>	Ikke økt totaloverlevelse eller signifikant reduksjon av 100-dagers mortalitet.	⊕⊕
Kakkar <i>et al</i> , FAMOUS, 2004 (120). n = 385 (n <sub>i</sub> = 196, n <sub>k</sub> = 189).	Dalteparin.	Overlevelse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dalteparin: 1-års overlevelse på 46 %. 2-års overlevelse på 27 %. 3-års overlevelse på 21 %.</li> <li>• Placebo: 1-års overlevelse på 41 % (P=0.19). 2-års overlevelse på 18 %. 3-års overlevelse på 12 %.</li> </ul> Det ble gjort en post-hoc-analyse av en gruppe pasienter (55 i intervensjonsgruppen og 47 i placebogruppen) med bedre prognose ved baseline og overlevelse >17 måneder som viste signifikant økt overlevelse i intervensjonsgruppen (P=0.03).	Ikke signifikant forskjell i overlevelse. Signifikant økt overlevelse hos en undergruppe av pasienter i post-hoc analyse.	⊕⊕⊕
Sideras <i>et al</i> , 2006 (122). n = 141 (n <sub>i</sub> = 69, n <sub>k</sub> = 72).	Dalteparin.	Overlevelse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dalteparin: median overlevelse på 10,5 måneder.</li> <li>• Kontroll/placebo: median overlevelse på 7,3 måneder (P=0.46)</li> </ul> I en analyse av en undergruppe pasienter med overlevelse >6 måneder fantes heller ingen signifikant forskjell mellom gruppene.	Ikke signifikant økt overlevelse.	⊕⊕
Ek <i>et al</i> , 2018 (114). n = 390 (n <sub>i</sub> = 195, n <sub>k</sub> = 195).	Enoksaparin.	Totaloverlevelse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enoksaparin: median totaloverlevelse på 10,6 måneder. 1-års overlevelse på 48 %</li> <li>• Kontroll: median totaloverlevelse på 11,3 måneder (HR 1.11; 95 % CI 0.89–1.38; P=0.36). 1-års</li> </ul>	Ikke økt totaloverlevelse eller 1-års overlevelse.	⊕⊕

		overlevelse på 47 % (HR 0.98; 95 % CI 0.74–1.30; P=0.92)		
Pelzer <i>et al</i> , CONKO-004, 2015 (117). n = 312 (n <sub>i</sub> = 160, n <sub>k</sub> = 152).	Enoksaparin.	Totaloverlevelse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enoksaparin: median totaloverlevelse på 8,51 måneder.</li> <li>• Kontroll: median totaloverlevelse på 8,02 måneder (HR 1.01; 95 % CI, 0.87 – 1.38; P=0.44)</li> </ul>	Ikke økt totaloverlevelse.	⊕⊕
Zwicker <i>et al</i> , MicroTEC, 2013 (112). n = 66 (n <sub>i</sub> = 23, n <sub>k</sub> = 11/32).	Enoksaparin.	Totaloverlevelse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Høy TFMP + enoksaparin: median overlevelse på 17,8 måneder.</li> <li>• Høy TFMP: median overlevelse på 11,8 måneder (log rank test p=0.58)</li> <li>• Lav TFMP: median overlevelse på 17,2 måneder.</li> </ul>	Ikke økt totaloverlevelse.	⊕⊕⊕
Agnelli <i>et al</i> , PROTECHT, 2009 (123). n = 1166 (n <sub>i</sub> = 779, n <sub>k</sub> = 387).	Nadroparin.	Mortalitet ved studieslutt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadroparin: 33 av 769 – 4,3 %</li> <li>• Placebo: 16 av 381 – 4,2 %</li> </ul> Mortalitet 1 år etter randomisering: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadroparin: 333 av 769 – 43,3 %</li> <li>• Placebo: 155 av 381 – 40,7 %</li> </ul>	Ingen effekt på mortalitet ved studieslutt eller ved 12 måneder.	⊕⊕⊕
Klerk <i>et al</i> , MALT, 2005 (119). n = 302 (n <sub>i</sub> = 148, n <sub>k</sub> = 154).	Nadroparin.	Overlevelse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadroparin: 6-måneders overlevelse på 61 %. 12-måneders overlevelse på 39 %. 24-måneders overlevelse på 21 %. Median overlevelse på 8,0 måneder,</li> <li>• Placebo: 6-måneders overlevelse på 56 %. 12-måneders overlevelse på 27 %. 24-måneders overlevelse på 11 %. Median overlevelse på 6,6 måneder (HR 0.75; 95 % CI, 0.59 – 0.96; P=0.021)</li> </ul> Effekten var fortsatt signifikant etter justering for mulige konfunderende faktorer (HR 0.76; 95 % CI, 0.58 – 0.99). Effekten var mer uttalt hos pasienter med forventet levetid >6 måneder (HR 0.64; 95 % CI, 0.45 – 0.90; P=0.010) enn <6 måneder (HR 0.88; 95 % CI, 0.62 – 1.25).	Signifikant økt overlevelse ved 12 og 24 måneder, og signifikant økt median overlevelse.	⊕⊕⊕⊕
Van Doormaal <i>et al</i> , INPACT, 2011 (113). n = 503 (n <sub>i</sub> = 244, n <sub>k</sub> = 259).	Nadroparin.	Mortalitet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadroparin: 138 av 240 – 56,6 %</li> <li>• Kontroll: 160 av 250 – 61,8 % (HR 0.94; 95% CI, 0.75 - 1.18; P=0.565)</li> </ul> Overlevelse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadroparin: median 13,1 måneder</li> <li>• Kontroll: median 11,9 måneder (HR 1.03; 95% CI, 0.81 - 1.30; P=0.819)</li> </ul> Det var ingen forskjell i mortalitet/overlevelse for de enkelte krefttypene.	Ingen signifikant forskjell i mortalitet eller overlevelse.	⊕⊕
Agnelli <i>et al</i> , SAVE-ONCO, 2012 (109). n = 3212 (n <sub>i</sub> = 1608, n <sub>k</sub> = 1604).	Semuloparin.	Mortalitet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semuloparin: mortalitet på 43,4 %</li> <li>• Placebo: mortalitet på 44,5 % (HR 0.96; 95 % CI, 0.86 – 1.06; P=0.40)</li> </ul>	Ikke signifikant forskjell i mortalitet.	⊕⊕⊕⊕

n<sub>i</sub> = intervensjonsgruppe, n<sub>k</sub> = kontrollgruppe.

Mortalitet eller overlevelse var primært endemål for åtte av studiene og sekundært endemål for ti av studiene. Ni av studiene rapporterte data vedrørende mortalitet ved studieslutt og én av disse rapporterte i tillegg også 1-års mortalitet (123). Ti studier rapporterte median overlevelse, seks rapporterte 1-års overlevelse, fire rapporterte 2-års overlevelse og én rapporterte 3-års overlevelse. Studiekvalitet i henhold til GRADE-kriteriene varierte fra høy til lav, hvor tre studier ble vurdert til høy kvalitet, åtte til moderat kvalitet og seks studier ble vurdert til lav kvalitet. Studien fra Altinbas *et al* ble vurdert til lav-moderat kvalitet grunnet

manglende beskrivelse av randomisering og allokering, og dermed usikkerhet om det kan foreligge risiko for systematiske feil i den forbindelse.

Tretten av atten studier konkluderte med at intervensjonen ikke resulterte i økt overlevelse og/eller redusert mortalitet hos studiepopulasjonen. Én av studiene fant imidlertid signifikant økt overlevelse hos intervensjonsgruppen i en undergruppe av pasienter som hadde bedre prognose ved baseline og overlevelse over 17 måneder i en post-hoc analyse (120). Kun tre av studiene konkluderte med at intervensjonen resulterte i økt overlevelse, med signifikant økt median overlevelse og 1- og 2-års overlevelse i intervensjonsgruppen sammenlignet med observasjon eller placebo (111, 119, 121). Død var hovedsakelig relatert til progresjon av kreftsykdom i de fleste av studiene. I studiene fra Haas *et al* var det forutbestemt at det ikke ville bli gjort en sammenligning av overlevelse dersom certoparin viste seg å ikke være mer effektivt enn placebo til forebygging av VTE etter interimanalysen. Det ble imidlertid gjort en post-hoc analyse vedrørende overlevelse, men data var av lav statistisk styrke og bidrar dermed lite til denne typen forskning (110). Tre av studiene manglet statistisk styrke for endemålet (108, 115, 117).

### 3.4.3 Blødning

**Tabell 5.** Resultat av intervensjon på blødning.

Studie	Intervensjon	Resultat	Konklusjon	GRADE
Carrier <i>et al</i> , AVERT, 2019 (102). n = 574 (n <sub>i</sub> = 291, n <sub>k</sub> = 283).	Apiksaban.	Alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apiksaban: 10 av 288 – 3,5 %</li> <li>• Placebo: 5 av 275 – 1,8 % (HR 2.00; 95 % CI, 1.01 – 3.95; P=0.046)</li> </ul> Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apiksaban: 21 av 288 – 7,3 %</li> <li>• Placebo: 15 av 275 – 5,5 % (HR 1.28; 95 % CI 0.89 – 1.84)</li> </ul>	Signifikant økt insidens av alvorlig blødning, men ikke klinisk relevant ikke-alvorlig blødning.	⊕⊕⊕
Levine <i>et al</i> , 2012 (118). n = 125 (n <sub>i</sub> = 32/30/33, n <sub>k</sub> = 30).	Apiksaban.	Alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 mg: 0 av 32 – 0 %</li> <li>• 10mg: 0 av 29 – 0 %</li> <li>• 20 mg: 2 av 32 – 6,3 %</li> <li>• Placebo: 1 av 29 – 3,4 %</li> </ul> Frekvens av alvorlig blødning i intervensjonsgruppen var 2,2 % (95 % CI 0.26%–7.5%) og det var ingen fatale blødninger. Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 mg: 3,1 %</li> <li>• 10 mg: 3,4 %</li> <li>• 20 mg: 6,3 %</li> <li>• Placebo: 0 %</li> </ul>	Høyere insidens av klinisk relevant blødning i gruppen med dosering 20 mg.	⊕⊕
Khorana <i>et al</i> , CASSINI, 2019 (101). n = 841 (n <sub>i</sub> = 420, n <sub>k</sub> = 421).	Rivaroksaban.	Insidens av alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rivaroksaban: 8 av 405 – 2,0 %</li> <li>• Placebo: 4 av 404 – 1,0 % (HR 1.96; 95 % CI, 0.59 – 6.49)</li> </ul> Insidens av klinisk signifikant ikke-alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rivaroksaban: 11 av 405 – 2,7 %</li> <li>• Placebo: 8 av 404 – 2,0 % (HR 1.34; 95 % CI, 0.54 – 3.32)</li> </ul>	Ikke signifikant økt insidens av klinisk relevant blødning.	⊕⊕⊕⊕

Lecumberri <i>et al</i> , ABEL, 2013 (121). n = 39 (n <sub>i</sub> = 20, n <sub>k</sub> = 18).	Bemiparin.	Alvorlig blødning: 1 tilfelle i kontrollgruppen. Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bemiparin: 2 av 20 – 10 %</li> <li>Kontroll: 4 av 18 – 22 % (P = 0.28)</li> </ul>	Lav insidens av alvorlig blødning. Ikke-signifikant økt insidens av klinisk relevant ikke-alvorlig blødning i kontrollgruppen.	⊕⊕
Haas <i>et al</i> , TOPIC-1, 2012 (110). n = 353 (n <sub>i</sub> = 174, n <sub>k</sub> = 179).	Certoparin.	Alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>Certoparin: 9 (3 alvorlige og 6 ikke-alvorlige) av 174 – 5,2 %</li> <li>Placebo: 3 (kun ikke-alvorlige) av 178 – 1,7 % (OR 3.18; 95 % CI 0.88 – 18.53; P=0.084)</li> </ul>	Ikke signifikant økt insidens av klinisk relevant blødning.	⊕⊕⊕
Haas <i>et al</i> , TOPIC-2, 2012 (110). n = 547 (n <sub>i</sub> = 273, n <sub>k</sub> = 274).	Certoparin.	Alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>Certoparin: 37 (10 alvorlige og 27 ikke-alvorlige) av 273 – 13,6 %</li> <li>Placebo: 20 (6 alvorlige og 14 ikke-alvorlige) av 273 – 7,3 % (OR 1.98; 95 % CI 1.08 – 3.71; P=0.024)</li> </ul> Signifikant økt insidens av blødning hos pasienter med lungekreft stadium III (OR 4.17; 95 % CI 1.55-13.03; P=0.002), men ikke stadium IV (OR 1.12; 95 % CI 0.52-2.38; P=0.848).	Signifikant økt risiko for klinisk relevant blødning.	⊕⊕⊕
Altinbas <i>et al</i> , 2004 (111). n = 84 (n <sub>i</sub> = 42, n <sub>k</sub> = 42).	Dalteparin.	Kun 1 tilfelle av klinisk relevant ikke-alvorlig blødning i intervensjonsgruppen.	Lav insidens av blødning.	⊕⊕ (Lav-moderat)
Elit <i>et al</i> , 2012 (107). n = 77 (n <sub>i</sub> = 26/25/26).	Dalteparin	Alvorlig blødning: ingen tilfeller. Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: 1 tilfelle i gruppen med dosering 150 E/kg.	Lav insidens av blødning.	⊕⊕⊕
Khorana <i>et al</i> , PHACS, 2017 (108). n = 98 (n <sub>i</sub> = 50, n <sub>k</sub> = 48).	Dalteparin.	Alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 1 av 50 – 2,0 %</li> <li>Kontroll: 1 av 48 – 2,1 %</li> </ul> Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 7 av 50 – 14 %.</li> <li>Kontroll: 1 av 48 – 2 % (HR 7.0; 95 % CI 1.2 – 131.6)</li> </ul>	Signifikant økt risiko for klinisk relevant ikke-alvorlig blødning, men ikke alvorlig blødning.	⊕⊕⊕
Macbeth <i>et al</i> , FRAGMENTIC, 2016 (116). n = 2202 (n <sub>i</sub> = 1101, n <sub>k</sub> = 1101).	Dalteparin.	Alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 12 av 1101 – 1,1 %</li> <li>Kontroll: 8 av 1101 – 0,7 %</li> </ul> Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 62 av 1101 – 5,6 %</li> <li>Kontroll: 14 av 1101 – 1,3 %</li> </ul>	Ingen signifikant forskjell i alvorlig blødning. Økt insidens av klinisk relevant ikke-alvorlig blødning.	⊕⊕⊕
Maraveyas <i>et al</i> , FRAGEM, 2012 (115). n = 123 (n <sub>i</sub> = 60, n <sub>k</sub> = 63).	Dalteparin.	Alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 2 av 59 – 3 %</li> <li>Kontroll: 2 av 62 – 3 %</li> </ul> Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 5 av 59 – 9 %</li> <li>Kontroll: 2 av 62 – 3 %</li> </ul>	Ingen forskjell i insidens av alvorlig blødning, men signifikant økt insidens av klinisk relevant ikke-alvorlig blødning.	⊕⊕
Kakkar <i>et al</i> , FAMOUS, 2004 (120). n = 385 (n <sub>i</sub> = 196, n <sub>k</sub> = 189).	Dalteparin.	Alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 9 (1 alvorlig og 8 ikke-alvorlige) av 190 – 4,7 %</li> <li>Placebo: 5 (kun ikke-alvorlig) av 184 – 2,7 %</li> </ul>	Ingen signifikant forskjell i blødningskomplikasjoner.	⊕⊕⊕
Sideras <i>et al</i> , 2006 (122). n = 141 (n <sub>i</sub> = 69, n <sub>k</sub> = 72).	Dalteparin.	Alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 2 av 68 – 3 %</li> <li>Kontroll/placebo: 5 av 70 – 7 %</li> </ul>	Lavere insidens av alvorlig blødning i intervensjonsgruppen.	⊕⊕
Ek <i>et al</i> , 2018 (114). n = 390 (n <sub>i</sub> = 195, n <sub>k</sub> = 195).	Enoksaparin.	Alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparin: 27 av 186 – 14,5 %</li> <li>Kontroll: 8 av 191 – 4,2 %</li> </ul>	Betydelig høyere insidens av klinisk relevant blødning i intervensjonsgruppen.	⊕⊕
Larocca <i>et al</i> , RV-MM-PI209, 2012 (105). n = 342 (n <sub>i</sub> = 166, n <sub>k</sub> = 176).	Enoksaparin.	Alvorlig blødning: Ingen rapporterte tilfeller. Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: 1 tilfelle i enoksaparingruppen.	Svært lav insidens av klinisk relevant blødning.	⊕⊕⊕
Palumbo <i>et al</i> , 2011 (106).	Enoksaparin.	Alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>LMVH: 0 av 219 – 0 %</li> </ul>	Ikke utført sammenligning. Ingen	⊕⊕

n = 667 (n <sub>i</sub> = 221/224/222).		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA: 3 av 220 – 1,4 %</li> <li>• Warfarin: 0 av 220 – 0 %</li> </ul> Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMVH: 3 av 219 – 1,4 %</li> <li>• ASA: 6 av 220 – 2,7 %</li> <li>• Warfarin: 1 av 220 – 0,5 %</li> </ul>	tilfeller av alvorlig blødning i LMVH-gruppen og lav insidens av klinisk relevant ikke-alvorlig blødning.	
Pelzer <i>et al</i> , CONKO-004, 2015 (117). n = 312 (n <sub>i</sub> = 160, n <sub>k</sub> = 152).	Enoksaparin.	Alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enoksaparin: 7 av 160 – 4,4 %</li> <li>• Observasjon: 5 av 152 – 3,3 % (HR 1.4; 95 % CI, 0.35 – 3.72; <math>\chi^2</math> P=1.0)</li> </ul> Estimert kumulativ insidensrate av alvorlig blødning innen 3 måneder var 4,5 i enoksaparingruppen og 3,4 i kontrollgruppen (P=0.641). Total kumulativ insidensrate var 8,3 % i enoksaparingruppen og 6,9 % i kontrollgruppen (HR 1.23; 95 % CI, 0.54 – 2.79; P=0.63).	Ikke signifikant økt insidens av alvorlig blødning.	⊕⊕
Zwicker <i>et al</i> , MicroTEC, 2013 (112). n = 66 (n <sub>i</sub> = 23, n <sub>k</sub> = 11/32).	Enoksaparin.	Alvorlig blødning: kun 1 tilfelle i kontrollgruppen.	Lav insidens av alvorlig blødning.	⊕⊕⊕
Agnelli <i>et al</i> , PROTECHT, 2009 (123). n = 1166 (n <sub>i</sub> = 779, n <sub>k</sub> = 387).	Nadroparin.	Alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadroparin: 5 av 769 – 0,7 %</li> <li>• Placebo: 0 av 381 – 0 % (P=0.18)</li> </ul> Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadroparin: 7,4 %</li> <li>• Placebo: 7,9 %</li> </ul>	Ikke signifikant økt insidens av klinisk relevant blødning.	⊕⊕⊕
Klerk <i>et al</i> , MALT, 2005 (119). n = 302 (n <sub>i</sub> = 148, n <sub>k</sub> = 154).	Nadroparin.	Alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadroparin: 5 av 148 – 3%</li> <li>• Placebo: 1 av 154 – 1 % (P=0.12)</li> </ul> Klinisk relevant blødning (alvorlig og ikke-alvorlig): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadroparin: 7 %</li> <li>• Placebo: 1 % (P=0.005)</li> </ul>	Ikke signifikant økt insidens av alvorlig blødning, men økt insidens av klinisk relevant ikke-alvorlig blødning.	⊕⊕⊕⊕
Van Doormaal <i>et al</i> , INPACT, 2011 (113). n = 503 (n <sub>i</sub> = 244, n <sub>k</sub> = 259).	Nadroparin.	Alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadroparin: 10 av 240 – 4,1 %</li> <li>• Kontroll: 9 av 250 – 3,5 %</li> </ul> Alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadroparin: 23 av 240 – 9,4 %</li> <li>• Kontroll: 21 av 250 – 8,1 % (P=0.638)</li> </ul>	Ikke signifikant økt insidens av klinisk relevant blødning.	⊕⊕
Agnelli <i>et al</i> , SAVE-ONCO, 2012 (109). n = 3212 (n <sub>i</sub> = 1608, n <sub>k</sub> = 1604).	Semuloparin.	Klinisk relevant blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semuloparin: 45 av 1589 – 2,8 %</li> <li>• Placebo: 32 av 1583 – 2,0 % (HR 1.40; 95 % CI, 0.89 – 2.21)</li> </ul> Alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semuloparin: 1,2 %</li> <li>• Placebo: 1,1 % (HR 1.05; 95 % CI, 0.55 – 1.99)</li> </ul>	Ikke signifikant økt insidens av klinisk relevant blødning.	⊕⊕⊕⊕

n<sub>i</sub> = intervensjonsgruppe, n<sub>k</sub> = kontrollgruppe.

Blødning var primært sikkerhetsendemål for elleve av studiene og inkludert i sekundære endemål for ti av studiene. I studien fra Levine *et al* var alvorlig blødning oppgitt som primært endemål (118). Majoriteten av studiene oppga å ha anvendt International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) definisjon for alvorlig blødning, mens to av studiene anvendte «Common Terminology Criteria for Adverse Events» (CTCAE) gradering (125, 126). Omlag halvparten av studiene hadde også anvendt ISTH-definisjonen for klinisk relevant ikke-alvorlig blødning (125), mens de resterende studiene stort sett hadde definert dette som blødning som ikke oppfyller kriteriene for alvorlig blødning. Studiekvalitet i henhold til GRADE-kriteriene varierte fra høy til lav, hvor tre studier ble vurdert til høy

kvalitet, ti studier til moderat kvalitet, én studie til lav-moderat kvalitet og åtte studier ble vurdert til lav kvalitet.

Syv av studiene rapporterte at intervensjonen ikke resulterte i økt insidens av og/eller risiko for klinisk relevant blødning sammenlignet med observasjon eller placebo, mens et likt antall studier derimot rapporterte signifikant økt insidens av klinisk relevant blødning. Av disse var det kun én av studiene som rapporterte signifikant økt insidens av alvorlig blødning, men ikke klinisk relevant ikke-alvorlig blødning (102), mens fire studier rapporterte signifikant økt insidens av klinisk relevant ikke-alvorlig blødning, men ikke signifikant økt insidens av alvorlig blødning (108, 115, 116, 119). De resterende studiene hadde ikke gjort sammenligning av insidensen av alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning hver for seg, men samlet disse under ett begrep. Dette gjaldt også for to av studiene som rapporterte at intervensjonen ikke resulterte i økt insidens av og/eller risiko for klinisk relevant blødning (110, 120).

Tre studier hadde kun rapportert data for alvorlig blødning, hvorav én konkluderte med at intervensjonen ikke resulterte i økt insidens av alvorlig blødning sammenlignet med observasjon (117). Den andre studien hadde kun ett tilfelle av alvorlig blødning i kontrollgruppen (112) og den tredje rapporterte høyere insidens av alvorlig blødning i kontrollgruppen enn i intervensjonsgruppen (122). Tre studier hadde svært lav hendelsesrate, med kun ett tilfelle av klinisk relevant ikke-alvorlig blødning i intervensjonsgruppene og ingen tilfeller av alvorlig blødning (105, 107, 111). I studiene fra Levine *et al* og Palumbo *et al* ble det ikke utført sammenligning mellom gruppene, men det ble bemerket en tendens til høyest blødningsinsidens i gruppen som mottok 20 mg apiksaban i førstnevnte (118). I studien fra Palumbo *et al* var det ingen tilfeller av alvorlig blødning og lav insidens av klinisk relevant ikke-alvorlig blødning i gruppen som mottok LMVH sammenlignet med ASA og warfarin (106).

## **4 Diskusjon**

### **4.1 Resultater**

Hensikten med denne oppgaven var å lage en systematisk oversikt over kliniske studier som har undersøkt medikamentell primærprofylaktisk behandling mot VTE hos polikliniske kreftpasienter, og vurdere evidensgraden for slik behandling sett i sammenheng med gjeldende retningslinjer for behandling og forebygging av VTE. Alle de inkluderte studiene

var RCT-studier publisert i tidsrommet mellom 2000 og 2020 som undersøkte intervensjon i form av LMVH eller DOAK, sammenlignet med observasjon, placebo, ulike doseringer eller annen type intervensjon.

Resultater fra kliniske studier tyder på at DOAK gir redusert insidens av og/eller risiko for utvikling av symptomatisk VTE hos polikliniske kreftpasienter sammenlignet med placebo, men dette kan være assosiert med samtidig økt insidens av alvorlig blødning. Evidensen for dette underbygges av at DOAK også har vist seg å være assosiert med høyere risiko (RR 1,74) for alvorlig blødning sammenlignet med LMVH ved bruk til behandling av kreftassosiert VTE, og risikoen var høyest hos pasienter med kreft i gastrointestinaltraktus. DOAK var samtidig mer effektivt til forebygging av residiv av VTE ved 6 måneder (127). Det er imidlertid foreløpig få studier som har undersøkt DOAK til bruk i primærprofylaktisk behandling mot VTE hos denne pasientgruppen og det er kun rivaroksaban og apiksaban (faktor Xa-hemmere) som har blitt anvendt i disse studiene. Det kan dermed argumenteres for at det er behov for flere studier som undersøker DOAK til bruk for dette formålet for å kunne fastslå både effekt på forebygging av VTE og risiko for alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning med større grad av sikkerhet, inkludert studier som anvender direkte trombinhemmere og edoksaban for å vurdere hvorvidt også disse kan ha en plass i behandlingen.

LMVH gir trolig redusert insidens av og/eller risiko for utvikling av symptomatisk VTE sammenlignet med observasjon eller placebo hos polikliniske pasienter med et bredt spekter av ulike krefttyper. Dette er endog assosiert med samtidig økt risiko for klinisk relevant ikke-alvorlig blødning. I en lignende analyse fra Cochrane-gruppen ble det i tillegg også konkludert med at LMVH trolig gir økt risiko for alvorlig blødning (104), men insidensen av alvorlig blødning var generelt lav og en eventuell økning ikke-signifikant i studiene som ble inkludert i denne systematiske oversikten. Cochrane-gruppen hadde endog gjort en metaanalyse for å sammenligne resultater fra studiene og hadde dermed et mer presist og objektivt grunnlag for sine konklusjoner. Samtidig hadde de også inkludert flere studier publisert før 2000 og studier utført på populasjoner under 18 år, som dermed ikke oppfylte inklusjonskriteriene for denne analysen, hvilket kan ha hatt innvirkning på resultatet.

Den ene studien fra Agnelli *et al* hadde intervensjon i form av semuloparin som er et ultra-LMVH. Semuloparin er imidlertid tilbaketrasket fra markedet på verdensbasis og det er usikkert hvorvidt dette vil bli kommersielt tilgjengelig igjen (128).



VTE er den hyppigst forekommende årsaken til død hos kreftpasienter etter kreftsykdommen selv og en VTE-hendelse innen 1 år etter kreftdiagnosen har vist seg å være en signifikant prediktor for død ved flere ulike krefttyper og stadium av kreftsykdom (80). Man skulle dermed tro at primærprofylaktisk behandling mot VTE ville gi redusert mortalitet hos denne pasientgruppen. Resultater fra studiene som ble inkludert i denne systematiske oversikten tyder imidlertid på at primærprofylaktisk behandling mot VTE hos polikliniske kreftpasienter i form av LMVH eller DOAK, ikke gir signifikant redusert mortalitet eller økt overlevelse. Evidensgrunnlaget vedrørende DOAK er endog foreløpig nokså begrenset og studiedesign og populasjonsstørrelse var ikke adekvat tilpasset dette endemålet i samtlige av studiene.

Som nevnt i oppgavens innledning, har enkelte krefttyper vist seg å være assosiert med høyere risiko for utvikling av VTE. Risikoen er også økt ved avansert stadium og metastasering. Det var ingen klar trend i resultater for studiene som hadde fokusert utelukkende på pasienter med krefttyper som er assosiert med høy risiko for VTE eller som hadde høy andel av pasienter med kjent metastasering. I metaanalysen utført av Cochrane-gruppen ble det heller ikke funnet signifikant variasjon på bakgrunn av disse variablene (104). Evidensgrunnlaget er imidlertid ikke tilstrekkelig for å trekke absolutte konklusjoner vedrørende variasjoner på bakgrunn av krefttype og metastasering.

Opptil 50 % av VTE-tilfeller hos kreftpasienter oppdages tilfeldig under oppfølging i forbindelse med selve kreftsykdommen og har et asymptomatisk eller uspesifikt forløp (129). Det er dermed også åpenbart at en betydelig andel VTE-hendelser forblir udiagnostiserte og at insidens og prevalens av VTE derfor ofte er underestimert. Kun fem av studiene oppga å ha gjort screening for VTE ved baseline og underveis i studien (101, 108, 110, 112). Seks av studiene hadde endemål som omhandlet symptomatisk VTE og hadde dermed ekskludert tilfeldig oppdaget VTE fra analyser (105, 117, 118, 120, 121, 123). Majoriteten av studiene anvendte hverken screening for DVT med ultralyd av underekstremiteter eller for LE med computertomografi ved baseline, underveis i studien, eller ved studieslutt, og den reelle insidensen av VTE kan dermed være underestimert.

## **4.2 Retningslinjer for forebygging av VTE hos polikliniske kreftpasienter**

Rutinemessig administrasjon av primærprofylaktisk behandling mot VTE til polikliniske kreftpasienter er ikke anbefalt i nylig oppdaterte norske, amerikanske og internasjonale retningslinjer for behandling og forebygging av VTE (tabell 6). Ifølge norske retningslinjer

kan primærprofylaktisk behandling med LMVH vurderes dersom det foreligger tilleggssisiko for utvikling av VTE i form av pågående cytostatikabehandling, tidligere VTE, redusert bevegelighet, bruk av hormonbehandling, angiogeneseinhibitorer, talidomid eller lenalidomid. Innlagt SVK i tillegg til andre risikofaktorer styrker indikasjonen (130). I internasjonale retningslinjer anbefales primærprofylaktisk behandling med LMVH hos pasienter med lokalt avansert eller metastasert sykdom behandlet med systemisk tumorrettet behandling, forutsatt lav blødningsrisiko. DOAK anbefales ved systemisk tumorrettet behandling og moderat til høy risiko for utvikling av VTE, altså Khorana skår  $\geq 2$  (131). I amerikanske retningslinjer forutsettes Khorana skår  $\geq 2$  for anbefaling av primærprofylaktisk behandling med både LMVH og DOAK. I tillegg anbefales bruk av LMVH eller ASA til pasienter med myelomatose som behandles med talidomid eller lenalidomid i kombinasjon med cytostatika og/eller deksametason (132).

**Tabell 6.** Retningslinjer for polikliniske kreftpasienter uten tilleggssisiko for VTE

<b>Polikliniske kreftpasienter uten tilleggssisiko for VTE</b>		
<b>Retningslinjer</b>	<b>Anbefaling</b>	<b>Gradering</b>
<b>Norske retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse (130)</b>	Vi foreslår ingen profylakse fremfor rutinemessig bruk av lavmolekylært heparin (LMVH).	Svak
<b>International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer (131)</b>	Primær profylaktisk behandling med LMVH, vitamin K-antagonister eller DOAK er ikke rutinemessig anbefalt.	Sterk
<b>American Society of Clinical Oncology Guidelines (132)</b>	Rutinemessig primærprofylakse mot VTE er ikke anbefalt.	Sterk

**Tabell 7.** Retningslinjer for polikliniske kreftpasienter med tilleggsrisiko for VTE

<b>Retningslinjer</b>	<b>Anbefaling</b>	<b>Gradering</b>
<b>Norske retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse (130)</b>	For pasienter med maligne solide svulster foreslår vi bruk av LMVH forutsatt lav blødningsrisiko.	Svak
<b>International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer (131)</b>	Primærprofylaktisk behandling med LMVH, vitamin K-antagonister eller DOAK er ikke rutinemessig anbefalt. LMVH kan vurderes ved lokalt avansert eller metastasert kreftsykdom behandlet med systemisk behandlingsregime. Primærprofylaktisk behandling med DOAK kan vurderes ved moderat til høy risiko (Khorana skår $\geq 2$ ).	Sterk
<b>American Society of Clinical Oncology Guidelines (132)</b>	Primærprofylaktisk behandling med apiksaban, rivaroksaban eller LMVH kan vurderes hos pasienter med høy risiko for utvikling av VTE (Khorana skår $\geq 2$ ).	Moderat

Retningslinjene differensierer foreløpig ikke mellom ulike typer LMVH i sine anbefalinger og det kan tenkes at enkelte preparater vil være bedre egnet til dette formålet enn andre. Det er strukturelle variasjoner mellom de ulike preparatene som er av betydning for den biologiske virkningsmekanismen in vivo. Blant annet har ulike LMVH ulik antikoagulant eller antitrombotisk effekt og ulike blødningsprofiler (133). I tillegg tyder resultater fra in vitro og in vivo studier på at LMVH har evne til å modifisere tumorvekst gjennom inhibering av tumorcelle adhesjon og proliferasjon, lokal tumorvekst, metastasering og angiogenese. Virkningsmekanismer og eventuelle variasjoner mellom ulike typer LMVH er endog foreløpig ikke kartlagt i tilstrekkelig grad (134). En nylig utført metaanalyse som undersøkte metastase- og progresjonsfri overlevelse, fant ingen signifikant forskjell mellom gruppen som mottok LMVH og kontrollgruppen (135). Det er imidlertid utført få randomiserte kliniske

studier på emnet og disse har nokså stor grad av heterogenitet sett i forhold til studiedesign, krefttype, stadium, dosering, behandlingsvarighet og type LMVH anvendt i intervensjonen.

Khorana skår vektlegges i både internasjonale og amerikanske retningslinjer for behandling og forebygging av VTE, og er en risikostratifiseringsmodell som kan brukes til å vurdere hvilke kreftpasienter som har moderat til høy versus lav risiko for utvikling av VTE. Det var kun tre av studiene som hadde anvendt dette i inklusjonskriterier for rekruttering av pasienter (101, 102, 108), men Khorana skår er et nyttig verktøy som kan anvendes i vurderingen av hvilke kreftpasienter som burde tilbys primærprofylaktisk behandling mot VTE i ordinær klinisk praksis. Det har blitt foreslått å inkludere flere variabler i denne modellen, deriblant D-dimer og P-selektin (Vienna CATS skår), og behandling med gemcitabin og platinakompleksforbindelser (PROTECHT skår), men disse er foreløpig lite brukt i klinisk praksis (136).

Samtidig må man også ta høyde for andre pasientrelaterte og kreftrelaterte risikofaktorer som ikke er inkludert i modellene, og en eventuell risiko for utvikling av VTE må vurderes opp mot risikoen for klinisk relevant blødning. Det er foreløpig ikke utarbeidet en egen modell for vurdering av blødningsrisiko hos kreftpasienter, noe som ville ha vært hensiktsmessig tatt i betraktning at blødningsrisiko hos denne pasientgruppen er avhengig av flere kreftrelaterte faktorer, deriblant krefttype/lokalisasjon, type cytostatikabehandling og metastasering (99).

Det er viktig poeng at selv om LMVH har vist seg å være mer effektivt til forebygging av VTE enn warfarin (137), foretrekker mange pasienter warfarin til langtidsbruk grunnet ulemper ved behovet for daglige injeksjoner. DOAK har vist seg å ha like god effekt på forebygging av VTE og samtidig lavere risiko for blødning sammenlignet med warfarin (22). I tillegg forutsetter bruk av warfarin rutinemessig oppfølging med måling av INR og kontinuerlig dosejustering, hvilket ikke behøves ved bruk av DOAK (138). DOAK kan dermed sies å være et mer praktisk alternativ til antikoagulasjon enn både LMVH og warfarin, og det er derfor forståelig at bruken i ordinær klinisk praksis har økt betydelig i løpet av de siste årene og at enda flere pasienter forventes å gjøre et skifte til DOAK i fremtiden (139).

### **4.3 Styrker og svakheter**

En styrke ved denne studien er det systematiske litteratursøket som lyktes i å identifisere de fleste store kliniske studier som er utført på emnet. Søket identifiserte også en systematisk oversikt og metaanalyse utført av Cochrane-gruppen, som ble en sentral kilde til enda flere

studier. To studier som ellers ville vært aktuelle for inklusjon ble ekskludert grunnet manglende tilgang på fulltekst, men begge hadde relativt små studiepopulasjoner med 23 deltagere i den ene studien og 87 deltagere i den andre. Det er dermed lite sannsynlig at inklusjon av disse studiene ville hatt innvirkning på konklusjonen.

Det ble valgt å gjøre en vurdering av hver enkelt studie i henhold til GRADE-kriteriene. Dette var en svært tidkrevende prosess, men samtidig hensiktsmessig for å danne seg et helhetlig bilde av hver enkelt studie, vurdere kvalitet på dokumentasjonen og sammenligne resultater fra de ulike studiene. Man kunne eventuelt også ha utført en metaanalyse av resultatene, da dette ville utgjort et mer presist og objektivt grunnlag for diskusjon og konklusjon, men dette ble ikke gjort grunnet begrensninger i tid og kapasitet. Denne analysen bidrar kanskje ikke i vesentlig grad til ny kunnskap om emnet, men utgjør en grundig og oppdatert systematisk oversikt både over generelle aspekter ved kreftassosiert VTE og studier som har undersøkt primærprofylaktisk behandling av VTE hos polikliniske kreftpasienter.

## **5 Konklusjon**

Resultater fra kliniske studier tyder på at primærprofylaktisk behandling med LMVH eller DOAK gir redusert insidens av og/eller risiko for utvikling av symptomatisk VTE hos polikliniske kreftpasienter. Dette er endog assosiert med økt risiko for klinisk relevant ikke-alvorlig blødning ved bruk av LMVH og mulig økt risiko for alvorlig blødning ved bruk av DOAK, særlig hos pasienter med kreft i gastrointestinaltraktus. Sett i forhold til DOAK, kan det endog argumenteres for at man behøver flere kliniske studier for å fastslå både effekt på forebygging av VTE og risiko for alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning med større grad av sikkerhet. Resultater fra studiene som ble inkludert i denne systematiske oversikten tyder på at primærprofylaktisk behandling mot VTE ikke gir signifikant økt overlevelse eller redusert mortalitet, selv om det er kjent at VTE er assosiert med økt mortalitet hos kreftpasienter. Det er endog et viktig poeng at en VTE-hendelse kan medføre vesentlig redusert livskvalitet og utilsiktet opphold i kreftbehandlingen.

Medikamentell primærprofylaktisk behandling mot VTE hos polikliniske kreftpasienter kan være hensiktsmessig, men krever en individuell tilnærming med helhetlig vurdering av pasientrelaterte og kreftrelaterte risikofaktorer for utvikling av VTE. Risikoen for utvikling av VTE må samtidig veies opp mot blødningsrisiko hos den enkelte pasient. DOAK er et mer

praktisk alternativ enn LMVH, da dette administreres peroralt, men man burde utvise særskilt forsiktighet ved bruk av DOAK hos pasienter med kreft i gastrointestinaltraktus.

## 6 Referanseliste

1. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS med.* 2012;9(7):e1001275.
2. Hansen JB. Kreftutredning etter idiopatisk venøs trombose? *Tidsskr Nor Legeforen* 2014;134: 378.
3. Lensing AW, Prandoni P, Prins MH, Büller H. Deep-vein thrombosis. *The Lancet.* 1999;353(9151):479-85.
4. Alshoabi SA, Mothanna A. Deep Venous Thrombosis: Commonly Affected Veins in the Lower Limbs. *Journal of Biosciences and Medicines.* 2019;7(3):12-9.
5. Joffe HV, Goldhaber SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis. *Circulation.* 2002;106(14):1874-80.
6. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation.* 2006;114(2):e28-e32.
7. Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Takeuchi M, Soejima K, Kono T. Presence of lower limb deep vein thrombosis and prognosis in patients with symptomatic pulmonary embolism: preliminary report. *European journal of vascular and endovascular surgery.* 2009;37(2):225-31.
8. van Langevelde K, Šrámek A, Vincken PW, van Rooden J-K, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica.* 2013;98(2):309.
9. Næss IA, Christiansen S, Romundstad P, Cannegieter S, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population - based study. *Journal of thrombosis and haemostasis.* 2007;5(4):692-9.
10. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis.* 2016;41(1):3-14.
11. Wong P, Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism. *Phlebology.* 2012;27(2\_suppl):2-11.
12. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *The American journal of medicine.* 2014;127(9):829-39. e5.
13. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Archives of internal medicine.* 1998;158(6):585-93.

14. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Annals of internal medicine*. 1998;128(9):737-40.
15. Schneider D, Lilienfeld DE, Im W. The epidemiology of pulmonary embolism: racial contrasts in incidence and in-hospital case fatality. *Journal of the National Medical Association*. 2006;98(12):1967.
16. Zakai NA, McClure LA, Judd SE, Safford MM, Folsom AR, Lutsey PL, et al. Racial and regional differences in venous thromboembolism in the United States in 3 cohorts. *Circulation*. 2014;129(14):1502-9.
17. Cheuk B, Cheung G, Cheng S. Epidemiology of venous thromboembolism in a Chinese population. *British journal of surgery*. 2004;91(4):424-8.
18. Winter MP, Scherthaner G, Lang I. Chronic complications of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(8):1531-40.
19. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *The American journal of medicine*. 2013;126(9):832. e13-. e21.
20. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Archives of internal medicine*. 1999;159(5):445-53.
21. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Douketis JD, Emery C, Goldberg RJ. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Archives of internal medicine*. 2008;168(4):425-30.
22. Song AB, Rosovsky RP, Connors JM, Al-Samkari H. Direct oral anticoagulants for treatment and prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Vascular health and risk management*. 2019;15:175.
23. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama*. 2005;293(6):715-22.
24. Khorana A, Francis C, Culakova E, Kuderer N, Lyman G. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(3):632-4.
25. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-23.



26. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Annals of internal medicine*. 2008;149(5):323-33.
27. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood reviews*. 2009;23(5):225-9.
28. Poredos P, Jezovnik MK. *Endothelial dysfunction and venous thrombosis*. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA; 2018.
29. Triplett DA. *Coagulation and bleeding disorders: review and update*. Oxford University Press; 2000.
30. Hoffman M, Monroe III DM. A cell-based model of hemostasis. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;85(06):958-65.
31. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian journal of anaesthesia*. 2014;58(5):515.
32. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34(11):2363-71.
33. Anderson Jr FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23\_suppl\_1):I-9-I-16.
34. López JA, Chen J. Pathophysiology of venous thrombosis. *Thrombosis research*. 2009;123:S30-S4.
35. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(7):2331-6.
36. Closse C, Seigneur M, Renard M, Pruvost A, Dumain P, Belloc F, et al. Influence of hypoxia and hypoxia-reoxygenation on endothelial P-selectin expression. *Thrombosis research*. 1997;85(2):159-64.
37. Bernardo A, Ball C, Nolasco L, Choi H, Moake J, Dong J. Platelets adhered to endothelial cell - bound ultra - large von Willebrand factor strings support leukocyte tethering and rolling under high shear stress. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(3):562-70.
38. Wick T, Moake J, Udden M, Eskin S, Sears D, McIntire L. Unusually large von Willebrand factor multimers increase adhesion of sickle erythrocytes to human endothelial cells under controlled flow. *The Journal of clinical investigation*. 1987;80(3):905-10.

39. Lawson CA, Yan S, Yan SF, Liao H, Zhou YS, Sobel J, et al. Monocytes and tissue factor promote thrombosis in a murine model of oxygen deprivation. *The Journal of clinical investigation*. 1997;99(7):1729-38.
40. Senst B, Tadi P, Basit H, Jan A. Hypercoagulability. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2020.
41. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(16):1222-31.
42. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016;41(1):154-64.
43. Sack Jr GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine*. 1977;56(1):1-37.
44. Sun NC, McAfee WM, Hum GJ, Weiner JM. Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred eight patients: Part I. Coagulation studies. *American journal of clinical pathology*. 1979;71(1):10-6.
45. Bick RL, editor *Alterations of hemostasis associated with malignancy: etiology, pathophysiology, diagnosis and management*. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 1978.
46. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management. *Thrombosis and haemostasis*. 2017;117(02):219-30.
47. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2004;50(3):187-96.
48. Lee AY. Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. *Cancer treatment reviews*. 2002;28(3):137-40.
49. Korte W. Changes of the coagulation and fibrinolysis system in malignancy: their possible impact on future diagnostic and therapeutic procedures. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2000;38(8):679-92.
50. Falanga A, Consonni R, Marchetti M, Locatelli G, Garattini E, Passerini CG, et al. Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1998;92(1):143-51.
51. Dicke C, Langer F. Pathophysiology of Trousseau's syndrome. *Hämostaseologie*. 2015;35(01):52-9.

52. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(3):140.
53. Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;114(11):885-9.
54. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(1):1-7.
55. Abildgaard U. Olav Egeberg - arvelig antitrombinmangel og trombofili. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2001(121):604-5.
56. Nixon R, Cooper M, Esmon C. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *The Journal of clinical investigation*. 1984;74(6):2082-8.
57. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia*. 2008;14(6):1229-39.
58. Muszbek L, Berezky Z, Kovács B, Komáromi I. Antithrombin deficiency and its laboratory diagnosis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2010;48:S67-S78.
59. Wypasek E, Undas A. Protein C and protein S deficiency-practical diagnostic issues. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22(4):459-67.
60. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *American journal of hematology*. 2016;91(1):46-9.
61. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Annals of internal medicine*. 2003;138(2):128-34.
62. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Annals of Internal Medicine*. 1997;127(10):895-903.
63. Ornstein DL, Cushman M. Factor V Leiden. *Circulation*. 2003;107(15):e94-e7.
64. Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, D'Andrea G, Cappucci G, Iannaccone L, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G→ A20210 gene variant. *Annals of internal medicine*. 1998;129(2):89-93.
65. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. 1996.
66. Varga EA, Moll S. Prothrombin 20210 mutation (factor II mutation). *Circulation*. 2004;110(3):e15-e8.
67. Cushman M, editor *Epidemiology and risk factors for venous thrombosis*. *Seminars in hematology*; 2007: Elsevier.

68. Darvall K, Sam R, Silverman S, Bradbury A, Adam D. Obesity and thrombosis. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2007;33(2):223-33.
69. Brækkan SK, Borch KH, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Hansen J-B. Body height and risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *American journal of epidemiology*. 2010;171(10):1109-15.
70. Rosengren A, Fredén M, Hansson PO, Wilhelmsen L, Wedel H, Eriksson H. Psychosocial factors and venous thromboembolism: a long - term follow - up study of Swedish men. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(4):558-64.
71. Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *American journal of epidemiology*. 2005;162(10):975-82.
72. Pottier P, Hardouin J, Lejeune S, Jolliet P, Gillet B, Planchon B. Immobilization and the risk of venous thromboembolism. A meta-analysis on epidemiological studies. *Thrombosis research*. 2009;124(4):468-76.
73. Motykie GD, Zebala LP, Caprini JA, Lee CE, Arcelus JI, Reyna J, et al. A guide to venous thromboembolism risk factor assessment. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2000;9(3):253-62.
74. Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *haematologica*. 2003;88(12):1410-21.
75. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e195S-e226S.
76. Enga KF, Rye - Holmboe I, Hald EM, Løchen ML, Mathiesen EB, Njølstad I, et al. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromsø study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(1):10-6.
77. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *The Lancet*. 2010;376(9757):2032-9.
78. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(29):4839.
79. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thrombosis research*. 2010;125(6):490-3.

80. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Archives of internal medicine*. 2006;166(4):458-64.
81. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen L, Fryzek J, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *British journal of cancer*. 2010;103(7):947-53.
82. Otten H-MM, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Archives of internal medicine*. 2004;164(2):190-4.
83. Kröger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Annals of Oncology*. 2006;17(2):297-303.
84. Kirkpatrick A, Rathbun S, Whitsett T, Raskob G. Prevention of central venous catheter-associated thrombosis: a meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2007;120(10):901. e1-. e13.
85. Antikoagulasjonsbehandling [Internet]. Store medisinske leksikon. 2018 [cited 22. november 2020]. Available from: <https://sml.snl.no/antikoagulasjonsbehandling>.
86. Ufraksjonert heparin [Internet]. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok. 2016 [cited 22.11.20]. Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/L4.5.1.1/Ufraksjonert\\_heparin](https://www.legemiddelhandboka.no/L4.5.1.1/Ufraksjonert_heparin).
87. Mast AE. Tissue factor pathway inhibitor: multiple anticoagulant activities for a single protein. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2016;36(1):9-14.
88. Fraksjonerte (lavmolekylære) hepariner [Internet]. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok. 2016 [cited 22.11.20]. Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/L4.5.1.2/Fraksjonerte\\_\(lavmolekyl%C3%A6re\)\\_hepariner](https://www.legemiddelhandboka.no/L4.5.1.2/Fraksjonerte_(lavmolekyl%C3%A6re)_hepariner).
89. Fondaparinuks [Internet]. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok. 2016 [cited 22.11.20]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L4.5.1.3/Fondaparinuks>.
90. Arixtra [Internet]. Felleskatalogen AS. 2020 [cited 22.11.20]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/arixtra-aspen-546472>.
91. Warfarin [Internet]. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok. 2016 [cited 23.11.20]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L4.5.5.1/Warfarin>.

92. Dabigatran [Internet]. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. 2016 [cited 22.11.20]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L4.5.2.1/Dabigatran>.
93. Apiksaban [Internet]. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. 2016 [cited 23.11.20]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L4.5.3.1/Apiksaban>.
94. Rivaroksaban [Internet]. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. 2016 [cited 23.11.20]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L4.5.3.2/Rivaroksaban>.
95. Edoksaban [Internet]. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. 2016 [cited 23.11.20]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L4.5.3.3/Edoksaban>.
96. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019;104(6):1277.
97. Connolly GC, Khorana AA. Risk stratification for cancer-associated venous thromboembolism. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2009;22(1):35-47.
98. Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *The oncologist*. 2004;9(5):561-70.
99. Angelini DE, Radivoyevitch T, McCrae KR, Khorana AA. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *American journal of hematology*. 2019;94(7):780-5.
100. Kamphuisen PW, Beyer-Westendorf J. Bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer. *Thrombosis research*. 2014;133:S49-S55.
101. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(8):720-8.
102. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(8):711-9.
103. Vist GE, Sæterdal I, Vandvik PO, Flottorp SA. Gradering av kvaliteten på dokumentasjonen. *Norsk epidemiologi*. 2013;23(2).
104. Rutjes AWS, Porreca E, Candeloro M, Valeriani E, Di Nisio M. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(12).

105. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119(4):933-9.
106. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. 2011.
107. Elit LM, Lee AY, Parpia S, Swystun LL, Liaw PC, Hoskins P, et al. Dalteparin low molecular weight heparin (LMWH) in ovarian cancer: a phase II randomized study. *Thrombosis research*. 2012;130(6):894-900.
108. Khorana AA, Francis CW, Kuderer NM, Carrier M, Ortel TL, Wun T, et al. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Thrombosis research*. 2017;151:89-95.
109. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(7):601-9.
110. Haas SK, Freund M, Heigener D, Heilmann L, Kemkes-Matthes B, Tempelhoff G-Fv, et al. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012;18(2):159-65.
111. Altinbas M, Coskun H, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low - molecular - weight heparin in small cell lung cancer. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2004;2(8):1266-71.
112. Zwicker JI, Liebman HA, Bauer KA, Caughey T, Campigotto F, Rosovsky R, et al. Prediction and prevention of thromboembolic events with enoxaparin in cancer patients with elevated tissue factor - bearing microparticles: a randomized - controlled phase II trial (the Microtec study). *British journal of haematology*. 2013;160(4):530-7.
113. van Doormaal FF, Di Nisio M, Otten H-M, Richel DJ, Prins M, Buller HR. Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2071-6.
114. Ek L, Gezelius E, Bergman B, Bendahl P, Anderson H, Sundberg J, et al. Randomized phase III trial of low-molecular-weight heparin enoxaparin in addition to standard treatment in small-cell lung cancer: the RASTEN trial. *Annals of Oncology*. 2018;29(2):398-404.

115. Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *European journal of cancer*. 2012;48(9):1283-92.
116. Macbeth F, Noble S, Evans J, Ahmed S, Cohen D, Hood K, et al. Randomized phase III trial of standard therapy plus low molecular weight heparin in patients with lung cancer: FRAGMATIC trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(5):488-94.
117. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2028-34.
118. Levine M, Gu C, Liebman H, Escalante CP, Solymoss S, Deitchman D, et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(5):807-14.
119. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten H-M, Lensing A, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(10):2130-5.
120. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(10):1944-8.
121. Lecumberri R, Vivanco GL, Font A, Billalabeitia EG, Gúrpide A, Codina JG, et al. Adjuvant therapy with bemiparin in patients with limited-stage small cell lung cancer: results from the ABEL study. *Thrombosis research*. 2013;132(6):666-70.
122. Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, Sloan JA, Kutteh L, Fitch TR, et al., editors. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clinic Proceedings*; 2006: Elsevier.
123. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *The lancet oncology*. 2009;10(10):943-9.
124. Riess H, Pelzer U, Hilbig A, Stieler J, Opitz B, Scholten T, et al. Rationale and design of PROSPECT-CONKO 004: a prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy. *BMC cancer*. 2008;8(1):1-9.
125. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos A, Schulman S, Anticoagulation SoCo. Definition of clinically relevant non - major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and



venous thromboembolic disease in non - surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(11):2119-26.

126. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) [Internet]. National Cancer Institute. 2006 [cited 7. mai 2021]. Available from:

[https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).

127. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 2019;173:158-63.

128. Withdrawal of the marketing authorisation application for Mulsevo (semuloparin sodium) [Internet]. European Medicines Agency. 2012 [cited 21.05.21]. Available from:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/sanofi-aventis-withdraws-its-marketing-authorisation-application-mulsevo-semuloparin-sodium\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/sanofi-aventis-withdraws-its-marketing-authorisation-application-mulsevo-semuloparin-sodium_en.pdf).

129. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and venous thromboembolic disease: a review. *The Oncologist*. 2017;22(2):199.

130. Vandvik PO. Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse-2020.

131. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *The Lancet Oncology*. 2019;20(10):e566-e81.

132. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(5):496-520.

133. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM. Low-molecular-weight heparins: pharmacologic profile and product differentiation. *The American journal of cardiology*. 1998;82(5):3L-10L.

134. Franchini M, Mannucci PM. Low-molecular-weight heparins and cancer: focus on antitumoral effect. *Annals of medicine*. 2015;47(2):116-21.

135. Montroy J, Lalu MM, Auer RC, Grigor E, Mazzarello S, Carrier M, et al. The efficacy and safety of low molecular weight heparin administration to improve survival of cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2020;120(05):832-46.

136. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten H-M, Mahé I, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *haematologica*. 2017;102(9):1494.

137. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(12).
138. Giustozzi M, Franco L, Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G. Safety of direct oral anticoagulants versus traditional anticoagulants in venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2019;48(3):439-53.
139. Lutsey PL, Walker RF, MacLehose RF, Alonso A, Adam TJ, Zakai NA. Direct oral anticoagulants and warfarin for venous thromboembolism treatment: trends from 2012 to 2017. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2019;3(4):668-73.
140. Ades S, Douce D, Holmes CE, Cory S, Prior S, Butenas S, et al. Effect of rosuvastatin on risk markers for venous thromboembolism in cancer. *J Thromb Haemost*. 2018;16(6):1099-106.
141. Campos-Cabrera G, Mendez-Garcia E, Campos-Cabrera S, Campos-Villagomez J-L, Campos-Cabrera V. Rivaroxaban or Aspirin As Thromboprophylaxis in Multiple Myeloma. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):5068-.
142. Chahinian AP, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Perry MC, Hirsh V, et al. A randomized trial of anticoagulation with warfarin and of alternating chemotherapy in extensive small-cell lung cancer by the Cancer and Leukemia Group B. *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7(8):993-1002.
143. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1851-61.
144. Greiner J, Schrappe M, Claviez A, Zimmermann M, Niemeyer C, Kolb R, et al. THROMBOTECT—a randomized study comparing low molecular weight heparin, antithrombin and unfractionated heparin for thromboprophylaxis during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *haematologica*. 2019;104(4):756.
145. Haas S, Schellong SM, Tebbe U, Gerlach HE, Bauersachs R, Melzer N, et al. Heparin based prophylaxis to prevent venous thromboembolic events and death in patients with cancer - a subgroup analysis of CERTIFY. *BMC Cancer*. 2011;11:316.
146. Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, Capron F, Dautzenberg B, Delaisements C, et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. *Cancer*. 1994;74(1):38-45.

147. Levine M, Hirsh J, Arnold A, Gent M, Bramwell V, Pritchard K, et al. Double-blind randomised trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *The Lancet*. 1994;343(8902):886-9.
148. Lötsch F, Königsbrügge O, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Statins are associated with low risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a prospective and observational cohort study. *Thromb Res*. 2014;134(5):1008-13.
149. Maurer LH, Herndon 2nd J, Hollis DR, Aisner J, Carey RW, Skarin AT, et al. Randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin for limited-stage small-cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(11):3378-87.
150. Meyer G, Besse B, Doubre H, Charles-Nelson A, Aquilanti S, Izadifar A, et al. Anti-tumour effect of low molecular weight heparin in localised lung cancer: a phase III clinical trial. *European Respiratory Journal*. 2018;52(4).
151. Mitchell L, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Halton J, Wu J, et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving L-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;90(08):235-44.
152. Pegourie B, Karlin L, Benboubker L, Orsini-Piocelle F, Tiab M, Auger-Quittet S, et al. Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: Myelaxat, a phase 2 pilot study. *Am J Hematol*. 2019;94(6):635-40.
153. Perry J, Julian J, Laperriere N, Geerts W, Agnelli G, Rogers L, et al. PRODIGE: a randomized placebo - controlled trial of dalteparin low - molecular - weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(9):1959-65.
154. Vadhan-Raj S, Zhou X, Varadhachary GR, Milind J, Fogelman D, Shroff R, et al. Randomized controlled trial of dalteparin for primary thromboprophylaxis for venous thromboembolism (VTE) in patients with advanced pancreatic cancer (APC): risk factors predictive of VTE. *American Society of Hematology Washington, DC*; 2013.
155. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell Jr C, Forcier AJ, et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate: Final report of VA Cooperative Study# 75. *Cancer*. 1984;53(10):2046-52.
156. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Eddlemon P, Jacobson J, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and

chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol.* 2004;126(5):715-21.

157. Zwicker JI, Schlechter BL, Stopa JD, Liebman HA, Aggarwal A, Puligandla M, et al. Targeting protein disulfide isomerase with the flavonoid isoquercetin to improve hypercoagulability in advanced cancer. *JCI Insight.* 2019;4(4).

## 7 Vedlegg

### Vedlegg 1: Krefttyper

	Pankreas	Bryst	Ventrikkel	Lunge	Gynekologisk	Kolorektal	Urologisk/ genitalia	Lymfom	Myelomatose	Andre <sup>1</sup>
Agnelli <i>et al</i> (123).	4,6 %	14,3 %	8,5 %	24,3 %	12,4 %	28,0 %	-	-	-	7,8 %
Agnelli <i>et al</i> (109).	7,9 %	-	12,8 %	36,7 %	11,8 %	28,8 %	2,0 %	-	-	-
Altinbas <i>et al</i> (111).	-	-	-	100 %	-	-	-	-	-	-
Carrier <i>et al</i> (102).	13,6 %	-	7,7 %	10,8 %	25,8 %	1,9 %	1,6 %	25,3 %	-	11,3 %
Ek <i>et al</i> (114).	-	-	-	100 %	-	-	-	-	-	-
Elit <i>et al</i> (107).	-	-	-	-	100 % <sup>2</sup>	-	-	-	-	-
Haas <i>et al</i> (110).	-	100 %	-	-	-	-	-	-	-	-
Haas <i>et al</i> (110).	-	-	-	100 %	-	-	-	-	-	-
Kakkar <i>et al</i> (120).	11,2 %	17,6 %	-	-	16,3 %	18,7 %	-	-	-	36,1 % <sup>3</sup>
Khorana <i>et al</i> (108).	30,1 %	1,7 %	18,8 %	11,1 %	6,8 %	3,4 %	1,7 %	6,0 %	-	3,4 %
Khorana <i>et al</i> (101).	32,6 %	2,1 %	20,9 %	15,9 %	6,4 %	-	3,8 %	7,0 %	-	11,2 %
Klerk <i>et al</i> (119).	6,3 %	16,6 %	8,6 %	11,3 %	8,6%	17,5 %	13,9 %	-	-	17,5 %
Larocca <i>et al</i> (105).	-	-	-	-	-	-	-	-	100 %	-
Lecumberri <i>et al</i> (121).	-	-	-	100 %	-	-	-	-	-	-
Levine <i>et al</i> (118).	12,0 %	25,6 %	1,6 %	9,6 %	1,6 %	11,2 %	10,4 %	8,0 %	8,8 %	17,5 %
Macbeth <i>et al</i> (116).	-	-	-	100 %	-	-	-	-	-	-
Maraveyas <i>et al</i> (115).	100 %	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palumbo <i>et al</i> (106).	-	-	-	-	-	-	-	-	100 %	-
Pelzer <i>et al</i> (117).	100 %	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sideras <i>et al</i> (122).	-	10,9 %	-	50,0 %	-	26,1 %	13,0 %	-	-	-
van Doormaal <i>et al</i> (113).	26,8 %	-	-	33,6 %	-	-	39,2 % <sup>4</sup>	-	-	-
Zwicker <i>et al</i> (112).	45,5 %	-	-	-	31,8 %	22,7 %	-	-	-	-

<sup>1</sup> Inkludert, men ikke begrenset til, hjerne, hode/hals, lever, galle og malignt melanom.

<sup>2</sup> Kun eggstokkreft.

<sup>3</sup> Uvisst hvilke krefttyper som inngår i «andre».

<sup>4</sup> Kun prostatakreft i studiene fra Sideras *et al* og van Doormaal *et al*.

## Vedlegg 2: GRADE-kriterier

(103)

Kvaliteten på dokumentasjonen	Studiedesign	Nedgrader ved	Oppgrader ved*
<b>Høy</b>	Randomisert kontrollert forsøk	<b>Begrensninger ved studiekvaliteten (risiko for systematiske feil)</b> -1 Alvorlig -2 Veldig alvorlig	<b>Sterk sammenheng</b> +1 Sterk +2 Veldig sterk
<b>Middels</b>		<b>Mangel på samsvar</b> -1 Alvorlig -2 Veldig alvorlig	<b>Dose-responseeffekt</b> +1 holdepunkter for dose-responseeffekt
<b>Lav</b>	Observasjonsstudier	<b>Mangel på direktet</b> -1 Alvorlig -2 Veldig alvorlig eller flere faktorer	<b>Forvekslingsfaktorer</b> +1 Alle kjente forvekslingsfaktorer ville ha redusert effekten
<b>Svært lav</b>		<b>Mangel på presisjon</b> -1 Alvorlig -2 Veldig alvorlig	
		<b>Rapporteringskjevheter</b> -1 Sannsynlig -2 Veldig sannsynlig	

\*gjelder kun der det er flere samsvarende studier som ikke er nedgradert.

### Vedlegg 3: Litteraturevaluering

<p><b>Referanse:</b> Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, <i>et al.</i> Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. The lancet oncology. 2009;10(10):943-9.</p>		<p><b>Studiedesign:</b> RCT</p>	
		<p><b>Grade - kvalitet</b></p>	<p>Moderat ⊕⊕⊕</p>
<p><b>Formål</b></p> <p>Å undersøke effekten av nadroparin som primærprofylakse mot VTE hos kreftpasienter behandlet med kjemoterapi.</p>	<p><b>Materiale og metode</b></p> <p><b>Rekruttering</b> Pasienter ble rekruttert fra 62 ulike studiesentre i Italia.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> ≥18 år, behandlet med kjemoterapi, metastasert/lokalt avansert kreft i GI-traktus, pankreas, bryst, ovarie, hode eller nakke.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> adjuvant/neoadjuvant kjemoterapi, arteriell/venøs trombose siste 3 mnd, pågående antitrombotisk behandling, forventet levetid &lt;3 mnd, ECOG &gt;2, aktiv blødning, blødning med behov for transfusjon eller sykehusinnleggelse siste 4 uker, intrakraniell blødning siste 6 mnd, høy risiko for blødning, kjent ulcer, kjent hjernemetastase, alvorlig ukontrollert hypertensjon, nedsatt nyrefunksjon, alvorlig nedsatt leverfunksjon og kjent hypersensitivitet for hepariner.</li> </ul> <p><b>Datagrunnlaget</b> 1166 pasienter ble rekruttert og gjennomgikk randomisering, 779 til nadroparin og 387 til placebo. Oppfølging samtidig med kjemoterapi. I tillegg ved klinisk mistanke om tromboembolisk hendelse. Oppfølging mht overlevelse ved 12 mnd.</p> <p><b>Endemål</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Symptomatisk tromboembolisk hendelse 14 dager.</li> <li>Asymptomatisk tromboembolisk hendelse oppdaget tilfeldig.</li> <li>Overlevelse ved endt behandling og 12 mnd.</li> <li>Alvorlig blødning inntil 48 t etter siste injeksjon.</li> <li>Overfladisk tromboflebit og overekstremitet, respons til kjemoterapi og SVK-relaterte komplikasjoner.</li> </ul> <p><b>Eksponeringsvariabler</b> Nadroparin 3800 E daglig så lenge pasienten får cytostatikabehandling eller opptil maks 120 dager, versus placebo.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Se statistiske metoder.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> 2 interimanalyser 14 studien.</p> <p>Pasientkarakteristikk ble sammenlignet med <math>\chi^2</math> test eller Students test. Kumulativ rate for tromboemboliske hendelser ble estimert ved bruk av Kaplan-Meier metoden.</p>	<p><b>Resultater</b></p> <p>n = 1166. 1150 pasienter fikk minst 1 dose av studiemedikament og ble inkludert i analyser.</p> <p>Tromboembolisk hendelse innenfor studieperioden + 10 dager (både VTE og arteriell trombose):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: 15 av 769 – 2,0 %</li> <li>Placebo: 15 av 381 – 3,9 % (P = 0.02)</li> </ul> <p>VTE innenfor studieperioden + 10 dager:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: 11 av 769 – 1,4 %</li> <li>Placebo: 11 av 381 – 2,9 %</li> </ul> <p>Asymptomatisk tromboembolisk hendelse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: 6 av 769 – 0,8 %</li> <li>Placebo: 4 av 381 – 1,0 %</li> </ul> <p>Overlevelse: ingen signifikant forskjell mellom gruppene.</p> <p>Alvorlig blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: 5 av 769 – 0,7 %</li> <li>Placebo: 0 av 381 – 0 % (P = 0.18)</li> </ul> <p>Ikke-alvorlig klinisk relevant blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: 7,4 %</li> <li>Placebo: 7,9 %</li> </ul>	<p><b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b></p> <p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ja, liste generert av uavhengig statistiker. Skjult allokering.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> 17 pasienter «lost to follow-up». Nesten 99 % av pasientene ble inkludert i effekt- og sikkerhetsanalyser. Ikke utført ITT-analyse.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Dobbeltblindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja, karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Relativt generaliserbart.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Ikke vurdert.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Dobbeltblindet, placebokontrollert. Multisenterstudie. Endemål ble vurdert av en uavhengig komité.</p> <p><b>Svakheter:</b> Arteriell tromboembolisme inkludert i endemål.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>
<p><b>Konklusjon</b></p> <p>Signifikant redusert insidens av tromboemboliske hendelser. Ikke signifikant økt insidens av klinisk relevant blødning.</p>			
<p><b>Land</b></p> <p>Italia.</p>			
<p><b>År data innsamling</b></p> <p>2003 – 2008.</p>			

<b>Referanse:</b> Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, <i>et al.</i> Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. New England Journal of Medicine. 2012;366(7):601-9.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Høy ⊕⊕⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<p>Å undersøke sikkerhet og effekt av semuloparin som primærprofylakse mot VTE hos kreftpasienter som mottar cytostatikabehandling</p>	<p><b>Rekruttering</b> Pasienter ble rekruttert fra 395 studiesentre i 47 ulike land.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> ≥18 år, planlagt kjemoterapi for metastasert eller lokalt avansert kreft i lunge, pankreas, ventrikel, kolon/rektum, blære eller ovarie.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> forventet levetid &lt;3 mnd, ECOG ≥3, kreatinin clearanc &lt; 30 mL/min, omfattende kirurgisk inngrep innen 4 uker før randomisering, kontraindikasjon mot eller behov for fast antikoagulantika.</li> </ul> <p><b>Datagrunnlaget</b> 3212 pasienter gjennomgikk randomisering, 1608 til semuloparin og 1604 til placebo. Alle randomiserte pasienter ble inkludert i ITT-populasjonen for effektanalysen. 3172 pasienter mottok minst én dose av studiemedikament og ble inkludert i sikkerhetsanalysen. Månedlig oppfølging i studieperioden, 1 mnd etter endt studie og 7-12 mnd etter randomisering.</p> <p><b>Endemål</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VTE i perioden fra randomisering til 3 dager etter siste injeksjon.</li> <li>Totaloverlevelse.</li> <li>Klinisk relevant blødning.</li> </ul> <p><b>Eksponeringsvariabler</b> Semuloparin 20 mg daglig i minst 3 måneder (median på 3,5), sammenlignet med placebo.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Krefttype, stadium og geografisk region.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> ITT-analyse. Grays «two-sample» test for å korrigere for konkurrerende risiko i primær og sikkerhetsendemålsanalyse. HR og 95 % CI ble kalkulert ved bruk av Fine og Gray regresjonsmodell. For totaloverlevelse ble sammenligning mellom de 2 gruppene gjort ved bruk av tosidet log-rank test, med signifikansnivå på 0.05. HR og 95 % CI ble kalkulert ved bruk av Cox regresjonsmodell.</p>	<p>n = 3212</p> <p>3172 pasienter ble inkludert i sikkerhetsanalysen. VTE eller død forårsaket av VTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Semuloparin: 20 av 1608 – 1,2 %</li> <li>Placebo: 55 av 1604 – 3,4 % (HR 0.36; 95 % CI, 0.21 – 0.60; P&lt;0.001)</li> </ul> <p>Semuloparin var assosiert med redusert risiko for både DVT (OR 0,32; 95 % CI, 0.15 – 0.62) og LE (OR, 0,41; 95 % CI, 0.19 – 0.85). Ikke detektert heterogenitet i behandlingseffekt ved stratifisering for undergrupper (krefttype, stadium og geografisk region).</p> <p>Mortalitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Semuloparin: mortalitet på 43,4 %</li> <li>Placebo: mortalitet på 44,5 % (HR 0.96; 95 % CI, 0.86 – 1,06; P=0.40)</li> </ul> <p>Klinisk relevant blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Semuloparin: 45 av 1589 – 2,8 %</li> <li>Placebo: 32 av 1583 – 2,0 % (HR 1.40; 95 % CI, 0.89 – 2.21)</li> </ul> <p>Alvorlig blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Semuloparin: 1,2 %</li> <li>Placebo: 1,1 % (HR 1.05; 95 % CI, 0.55 – 1.99)</li> </ul>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ja, interaktivt stemmerespons system.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> Utført ITT-analyse. Alle pasienter som gjennomgikk randomisering ble inkludert i analyse.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Dobbelblindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja, karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Nokså generaliserbart.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Ja.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Dobbelblindet, placebokontrollert. Multisenterstudie. Stor studiepopulasjon. Lav risiko for bias.</p> <p><b>Svakheter:</b> Det ble ikke foretatt obduksjon på majoriteten av pasienter som døde og død forårsaket av VTE kan dermed være underestimert.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>
<b>Konklusjon</b>			
Signifikant redusert insidens av VTE uten økt insidens av alvorlig blødning.			
<b>Land</b>			
USA, Brazil, Canada og 44 andre.			
<b>År data innsamling</b>			
2008 – 2010.			



<b>Referanse:</b> Altinbas M, Coskun H, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low - molecular - weight heparin in small cell lung cancer. Journal of thrombosis and haemostasis. 2004;2(8):1266-71.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Lav-Moderat ⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<p>Å undersøke hvorvidt dalteparin i tillegg til standard behandling med kjemoterapi gir økt overlevelse hos pasienter med småcellet lungekarsinom.</p>	<p><b>Rekruttering</b> Ikke beskrevet.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriter.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> 18 – 75 år, histologisk bekreftet SCLC, ECOG &lt;3, normale verdier for hematologi, nyre- og leverfunksjon.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> annen medisinsk tilstand, blødningstendens, tidligere kreftsykdom eller samtidig annen kreftsykdom (unntatt basalellekarsinom og cervikal karsinoma in situ) og tidligere behandling med kjemoterapi eller stråling.</li> </ul> <p><b>Datagrunnlaget</b> 84 pasienter gjennomgikk randomisering, 42 til dalteparin og 42 til observasjon. Oppfølging med klinisk undersøkelse, radiologi (tumor) og blodprøver ved oppstart av hver kjemoterapisyklus. Median oppfølgingstid på 10 mnd.</p> <p><b>Endemål</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Totaloverlevelse.</li> <li>Progresjonsfri overlevelse.</li> <li>Uønskede hendelser.</li> </ul> <p><b>Eksponeeringsvariabler</b> Dalteparin 5000 E daglig i 18 uker (samtidig med kjemoterapi), sammenlignet med kun kjemoterapi.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Se statistiske metoder.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Analyse av overlevelse ble gjort etter ITT-prinsipp. Overlevelse ble estimert ved bruk av Kaplan-Meier metoden og sammenlignet ved bruk av log-rank test. Aldersforskjell mellom gruppene ble sammenlignet ved bruk av Mann-Whitney U-test. <math>\chi^2</math> test ble brukt for å sammenligne forskjeller i forhold til kjønn, stadium, røyking og ECOG.</p>	<p>n = 84. 79 pasienter ble inkludert i analyser av endemål for tumorrespons.</p> <p>Overlevelse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 1-års totaloverlevelse på 51,3 % og 2-års totaloverlevelse på 17,2 %. Median overlevelse på 13,0 mnd.</li> <li>Kontroll: 1-års totaloverlevelse på 29,5 % og 2-års totaloverlevelse på 0,0 %. Median overlevelse på 8,0 mnd (P=0.01).</li> </ul> <p>Progresjonsfri overlevelse (PFS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 1-års PFS på 30,4 og 2-års PFS på 3,4 %. Median PFS 10,0 mnd.</li> <li>Kontroll: 1-års PFS på 11,7 % og 2-års PFS på 0,0 %. Median PFS 6,0 mnd (P=0.01).</li> </ul> <p>Tumorrespons rate:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 69,2 %</li> <li>Kontroll: 42,5 % (P=0.07)</li> </ul> <p>Blødning: kun 1 tilfelle av klinisk relevant ikke-alvorlig blødning i intervensjonsgruppen.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Pasienter ble randomisert, men randomiseringssekvens og allokering er ikke beskrevet i detalj.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> Alle randomiserte pasienter ble inkludert i analyse av primære endepunkt.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Ublindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja, karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Kun til pasienter med SCLC.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Ja, økt overlevelse.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Lang oppfølgingstid.</p> <p><b>Svakheter:</b> Ublindet, ikke-placebokontrollert. Ikke beskrevet randomiseringsprosedyre eller allokering. Relativt liten studiepopulasjon.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>
<b>Konklusjon</b>			
Signifikant økt totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse i intervensjonsgruppen.			
<b>Land</b>			
Tyrkia.			
<b>År data innsamling</b>			
1998 – 2003/2004.			

<b>Referanse:</b> Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, <i>et al.</i> Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. New England Journal of Medicine. 2019;380(8):711-9.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Moderat ⊕⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<p>Å undersøke effekt og sikkerhet av apixaban som primærprofylakse mot VTE hos polikliniske kreftpasienter med moderat til høy risiko for utvikling av VTE.</p>	<p><b>Rekruttering</b> Aktuelle pasienter ble identifisert og rekruttert av egnet helsepersonell ved hvert av de 5 studiesentrene.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> ≥18 år, nylig diagnostisert kreftsykdom eller progresjon av kjent cancer etter fullstendig/partiell remisjon, plan om oppstart av kjemoterapi med behandlingsvarighet på minimum 3 mnd, Khorana skår ≥2 og evne til å gi skriftlig samtykke.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> tilstander som gir økt risiko for klinisk relevant blødning, planlagt stamcelletransplantasjon, forventet levetid &lt;6 mnd, nedsatt nyrefunksjon, bruk av medikamenter med kontraindikasjon for apixaban, graviditet eller amming, fast bruk av antikoagulantika og vekt &lt;40 kg.</li> </ul>	<p>n = 574.</p> <p>563 pasienter ble inkludert i endemålsanalyser.</p> <p>VTE innen 180 dager etter randomisering:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apixaban: 12 av 288 – 4,2 %</li> <li>Placebo: 28 av 275 – 10,2 % (HR 0.41; 95 % CI, 0.26 – 0.65; P &lt;0.001)</li> </ul> <p>Justert OR for VTE assosiert med bruk av apixaban sammenlignet med placebo var 0,39 (95 % CI, 0.20 – 0,76).</p> <p>Alvorlig blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apixaban: 10 av 288 – 3,5 %</li> <li>Placebo: 5 av 275 – 1,8 % (HR 2.00; 95 % CI, 1.01 – 3.95; P=0.046)</li> </ul> <p>Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apixaban: 21 av 288 – 7,3 %</li> <li>Placebo: 15 av 275 – 5,5 % (HR 1.28; 95 % CI 0.89 – 1.84)</li> </ul> <p>Mortalitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apixaban: 35 av 288 – 12,2 %</li> <li>Placebo: 27 av 275 – 9,8 % (HR 1.29; 95 % CI, 0.98 – 1,71)</li> </ul> <p>87 % av dødsfallene var relatert til kreftsykdom.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ja, sentralisert web-basert randomiseringssystem. Skjult allokering.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> 24 pasienter «lost to follow-up». I tillegg ble 11 av 574 pasienter ikke inkludert i analyse.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Dobbeltblindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja, karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom de 2 gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Begrenset til kreftpasienter med moderat-høy risiko for VTE mht Khorana skår. Høy andel pasienter med gynekologisk kreft, pankreaskreft og lymfom, ikke sikker generaliserbarhet til alle krefttyper.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Trolig, kostnader i forbindelse med behandling av manifest VTE, behovet for daglige injeksjoner og innvirkning på livskvalitet tatt i betraktning.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Relativt stor studiepopulasjon, multisenterstudie. Trolig generaliserbart til et bredt spekter av pasienter på tross av høy andel av enkelte krefttyper, men for liten populasjon til å kunne fastslå dette med sikkerhet.</p> <p><b>Svakheter:</b> For liten studiepopulasjon og feil studiedesign for tilfredsstillende vurdering av totaloverlevelse. Se i tillegg under generaliserbarhet.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>
<b>Konklusjon</b>			
Signifikant lavere insidens av VTE, men også høyere insidens av klinisk signifikant blødning enn i placebogruppen. Ikke økt totaloverlevelse.			
<b>Land</b>	<b>Datagrunnlaget</b> 574 pasienter gjennomgikk randomisering, 291 til apixaban og 283 til placebo. Oppfølging med klinisk undersøkelse etter 1, 3, 6 og 7 mnd. I tillegg vurdering av compliance ved 1, 3 og 6 mnd og spørreskjema vedrørende livskvalitet i mnd 3 og 6. Oppfølging via telefon i mnd 2 og 4. Avsluttet oppfølging etter 210 dager.		
Canada.			
<b>År data innsamling</b>	<b>Endemål</b>		
2014 – 2018.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Første episode med proksimal DVT eller LE innen 180 dager etter randomisering.</li> <li>Alvorlig blødning.</li> <li>Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning.</li> <li>Totaloverlevelse.</li> </ul> <p><b>Eksponeringsvariabler</b> Apixaban 2,5 mg 2 ganger daglig i 180 dager versus placebo.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Se statistiske metoder.</p> <p><b>Statistiske metoder</b></p> <p>HR for VTE ble estimert ved bruk av en Cox proporsjonal-hazard modell (kontrollert for alder, kjønn og studiesenter). «Time-to-event» for endemål estimert med Kaplan-Meier metoden. Multivariat logistisk regresjonsmodell for å estimere OR for VTE (kontrollert for alder, kjønn og studiesenter). Multiplert imputeringsanalyse for endemål. Det ble også gjort en modifisert ITT analyse.</p>		

<b>Referanse:</b> Ek L, Gezelius E, Bergman B, Bendahl P, Anderson H, Sundberg J, <i>et al.</i> Randomized phase III trial of low-molecular-weight heparin enoxaparin in addition to standard treatment in small-cell lung cancer: the RASTEN trial. <i>Annals of Oncology</i> . 2018;29(2):398-404.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Lav ⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<p>Å undersøke hvorvidt å enoksaparin som tillegg til standard behandling gir økt overlevelse hos pasienter med småcellet lungekarinom.</p>	<p><b>Rekruttering</b> Pasienter ble rekruttert fra 23 ulike studiesentre (17 i Sverige, 5 i Canada og 1 i Danmark).</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> ≥18 år, histologisk/cytologisk bekreftet SCLC i alle stadier, ECOG 0-3, platetall &gt;100 x 10<sup>9</sup> /L, koagulasjonsprøver innenfor normalområdet.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> kjemoterapi i forkant av studie, konkomitant behandling med antikoagulantika (unntatt ASA og klopidoogrel), aktiv blødning, høy risiko for klinisk signifikant blødning, graviditet eller amming og andre kjente kontraindikasjoner for enoksaparin.</li> </ul> <p><b>Datagrunnlaget</b> 390 pasienter gjennomgikk randomisering, 195 til enoksaparin og 195 til kontroll. 13 pasienter ble siden ekskludert fra studien på grunnlag av annen histologi enn SCLC og tilbaketrekking av samtykke. 377 pasienter ble derfor inkludert i ITT populasjonen, 186 i enoksaparingruppen og 191 i kontrollgruppen. Pasienter fikk oppfølging med klinisk undersøkelse før begynnelsen av hver kjemoterapisyklus, og hver 8 uke etter endt behandling. Median oppfølgingsstid var 41 mnd.</p> <p><b>Endemål</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Totaloverlevelse</li> <li>Progresjonsfri overlevelse</li> <li>VTE</li> <li>Blødning</li> </ul> <p><b>Eksponeeringsvariabler</b> Enoksaparin 1 mg/kg daglig fra første dag av kjemoterapi til 21 dag av siste syklus, sammenlignet med kun kjemoterapi.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Stratifisering for alder, kjønn, stadium og ECOG performance status.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Modifisert ITT analyse. Overlevelse ble estimert ved bruk av Kaplan-Meyer metoden og log-rank test ble brukt for å sammenligne overlevelseskurver. Cox regresjon ble brukt for å kvantifisere effekt av behandling på endemål – HR med 95 % CI.</p>	<p>n = 390.</p> <p>Totaloverlevelse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparin: median totaloverlevelse på 10,6 måneder. 1-års overlevelse på 48 %</li> <li>Kontroll: median totaloverlevelse på 11,3 måneder (HR, 1.11; 95 % CI 0.89–1.38; P = 0.36). 1-års overlevelse på 47 % (HR, 0.98; 95 % CI 0.74–1.30; P = 0.92)</li> </ul> <p>Progresjonsfri overlevelse: HR, 1.18; 95 % CI 0.95–1.46; P = 0.14</p> <p>VTE-insidens:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparin: 5 av 186 – 2,7 %</li> <li>Kontroll: 16 av 191 – 8,4 % (P = 0.02)</li> </ul> <p>Kumulativ VTE-insidens etter 6 måneder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparin: 2,5 %</li> <li>Kontroll: 8,5 % (HR, 0.31; 95 % CI 0.11–0.84; P = 0.02)</li> </ul> <p>Blødning (både klinisk relevant og ikke-relevant):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparin: 27 av 186 – 14,5 %</li> <li>Kontroll: 8 av 191 – 4,2 %</li> </ul> <p>De fleste tilfellene av blødning var imidlertid ikke klinisk relevant.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ja, datagenerert algoritme. Skjult allokering.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> 13 pasienter ble ekskludert fra ITT-populasjonen.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Ublindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja, karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom de 2 gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Kun pasienter med småcellet lungekarinom, ikke øvrige krefttyper.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Ikke vurdert.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Større studiepopulasjon enn tidligere studier som har blitt gjort på effekt av LMVH på overlevelse i pasientpopulasjon med homogen tumorhistologi. Multisenterstudie. Første RCT som undersøker antitumor effekt av LMVH. Sammenlignbart resultat presentert i tidligere studie.</p> <p><b>Svakheter:</b> Ublindet, ikke placebokontrollert. Studien har ikke (ut fra tilgjengelig data) vurdert hvorvidt det var en signifikant forskjell i blødningsinsidens mellom gruppene. Ikke generaliserbart til pasienter med øvrige krefttyper enn SCLC.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>
<b>Konklusjon</b>			
Ikke økt totaloverlevelse, men signifikant redusert insidens av VTE. Ikke effekt på tumorvekst.			
<b>Land</b>			
Canada, Sverige og Danmark.			
<b>År data innsamling</b>			
2008 – 2017.			

<b>Referanse:</b> Elit LM, Lee AY, Parpia S, Swystun LL, Liaw PC, Hoskins P, et al. Dalteparin low molecular weight heparin (LMWH) in ovarian cancer: a phase II randomized study. Thrombosis research. 2012;130(6):894-900.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Moderat ⊕⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<p>Å vurdere det antineoplastiske potensialet til dalteparin ved ovariekreft.</p>	<p><b>Rekruttering</b> Pasienter ble rekruttert fra 12 ulike studiesentre i Canada.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> 18 – 75 år, histologisk bekreftet stadium IIb-IV epitelial ovariekreft/primær peritoneal kreft.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> borderline ovarialtumor, tidligere behandling med kjemoterapi eller stråling, historikk med annen malignitet siste 5 år, ECOG 3-4, forventet levetid &lt;12 uker, fullstendig tarmobstruksjon, pågående langtidsbehandling med antikoagulantika, blødningstendens, allergi mot hepariner, betydelig hjertesykdom, graviditet eller amning, kroppsvekt &lt;40 kg, samtidig behandling med annet studiemedikament og ikke mulighet til å møte til oppfølging.</li> </ul> <p><b>Datagrunnlaget</b> 111 pasienter ble rekruttert og 77 gjennomgikk randomisering, 26 til 50 E/kg, 25 til 100 E/kg og 26 til 150 E/kg. Oppfølging dag 1-4 av hver kjemoterapisyklus med CA125, klinisk undersøkelse og anamnese med tanke på endemål, bivirkninger og ECOG.</p> <p><b>Endemål</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumorrespons: reduksjon i baseline CA125 på ≥50%.</li> <li>Symptomatisk VTE opptil 7 dager etter siste dose dalteparin.</li> <li>Alvorlig blødning opptil 24 timer etter siste dose dalteparin.</li> <li>Mortalitet.</li> <li>Compliance.</li> </ul> <p><b>Eksponeeringsvariabler</b> Dalteparin med dosering 50 E/kg, 100 E/kg eller 150 E/kg daglig. Oppstart innen 7 dager før første kjemoterapisyklus med behandlingsvarighet til 21 dag av tredje syklus. Sammenlignet med kun kjemoterapi.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Randomisering stratifisert for stadium og behandlingssenter.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Populasjonsstørrelse ble kalkulert ved bruk av «Simon randomized phase II study design». 95 % CI.</p>	<p>n = 77.</p> <p>Tumorrespons:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>50 E/kg: 22 av 26 – 85 %</li> <li>100 E/kg: 23 av 25 – 92 %</li> <li>150 E/kg: 22 av 26 – 85 %</li> </ul> <p>Symptomatisk VTE: Ingen av VTE-hendelsene skjedde innen 7 dager etter endt behandling.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>50 E/kg: 2 av 26 – 7,7 %. 1 symptomatisk LE 10 dager etter avsluttet behandling og 1 asymptomatisk LE 33 dager etter avsluttet behandling.</li> <li>100 E/kg: 0 av 25 – 0 %</li> <li>150 E/kg: 1 av 26 – 3,8 %. DVT 8 dager etter avsluttet behandling.</li> </ul> <p>Alvorlig blødning: ingen tilfeller.</p> <p>Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: 1 tilfelle i gruppen med dosering 150 E/kg.</p> <p>Mortalitet: totalt 2 død grunnet progresjon av kreftsykdom.</p> <p>Compliance: 80 %.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Datagenerert randomiseringsprosedyre. Skjult allokering.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> Alle randomiserte pasienter ble inkludert i analyser.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Ublindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja, karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Kun til pasienter med ovariekreft.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Dosering 100 E/kg burde vurderes brukt i fremtidige studier av behandling med dalteparin ved ovariekreft.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Multisenterstudie. Sammenligning av tre ulike doseringer av dalteparin.</p> <p><b>Svakheter:</b> Ublindet, ikke placebokontrollert. Tidlig terminering grunnet langsom rekruttering. Ikke sammenligning med kontrollgruppe.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>
<b>Konklusjon</b>			
Ikke observert doserespons effekt, men 100 E/kg var assosiert med høyest tumorrespons rate. Ingen tilfeller av alvorlig blødning. Ingen tilfeller av symptomatisk VTE innen 7 dager etter avsluttet behandling. Effekt på forebygging av VTE kan endog ikke vurderes i tilfredsstillende grad grunnet mangel på kontrollgruppe.			
<b>Land</b>			
Canada.			
<b>År data innsamling</b>			
2005 – ukjent. Publisert i 2012.			

<b>Referanse:</b> Haas SK, Freund M, Heigener D, Heilmann L, Kemkes-Matthes B, Tempelhoff G-Fv, <i>et al.</i> Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. <i>Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.</i> 2012;18(2):159-65.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Moderat ⊕⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<p>Å vurdere hvorvidt LMVH som primærprofylakse mot VTE hos pasienter med metastasert brystkreft (TOPIC-1) eller ikke-småcellet lungekreft (TOPIC-2) er en trygg og effektiv intervensjon.</p>	<p><b>Rekruttering</b> Pasienter ble rekruttert fra 39 ulike studiesentre.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> ≥18 år, metastasert brystkarsinom behandlet med kjemoterapi (TOPIC-1) og inoperabel disseminert primær ikke-småcellet lungekarsinom stadium III-IV behandlet med kjemoterapi (TOPIC-2).</li> <li><b>Eksklusjon:</b> inflammatorisk brystkreft og behandling med antrasykliner i monoterapi eller gemcitabin (TOPIC-1). Småcellet lungekarsinom, hjernemetastaser, hemoptyse grad ≥2 eller KPS &lt;70 (TOPC-2). Begge studier: tidligere VTE, fast bruk av heparin eller DOAK, fast bruk av platehemmer, aktiv GI-blødning, tidligere hjerneblødning, arvelig trombofili, trombocytopeni, APTT &gt;2 ganger øvre grense for normal, kjent hypersensitivitet mot hepariner, alvorlig diabetisk retinopati, kreatinin &gt;2 ganger øvre grense for normal, myokardielt infarkt siste 6 mnd og deltagelse i annen studie med medikament siste 4 uker.</li> </ul> <p><b>Datagrunnlaget</b> 900 pasienter ble rekruttert. 353 pasienter gjennomgikk randomisering for TOPIC-1, 174 til certoparin og 179 til placebo. 547 pasienter gjennomgikk randomisering for TOPIC-2, 273 til certoparin og 274 til placebo. Screening for DVT med ultralyd av underextremiteter ved baseline. Oppfølging med anamnese (VTE, blødning, uønskede hendelser etc.), klinisk undersøkelse, ultralyd av underextremiteter og blodprøver i uke 2, 4, 8, 12, 16, 20 og 24. I tillegg vurdering av tumorprogresjon, inkludert CT og røntgen thoraks om nødvendig, i uke 12 og 24.</p> <p><b>Endemål</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VTE innen 6 mnd.</li> <li>Alvorlig blødning</li> <li>Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning.</li> <li>Overlevelse.</li> <li>Total trombosefrekvens (arteriell og venøs), trombocytopeni, heparin-indusert trombocytopeni og osteoporotiske frakturer.</li> </ul> <p><b>Eksponeringsvariabler</b> Certoparin 3000 E daglig i 6 måneder, versus placebo.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Ikke beskrevet hvilke faktorer som ble vurdert eller justert for.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Interimanalyse etter 260 pasienter hadde blitt rekruttert. Modifisert ITT-analyse. Sammenligning av grupper og sikkerhetendemål ble presentert med OR og 95 % CI.</p>	<p>TOPIC-1: n = 353. 351 inkludert i ITT-analyse og 352 inkludert i sikkerhetsanalyse.</p> <p>TOPIC-2: n = 547. 532 inkludert i ITT-analyse og 546 inkludert i sikkerhetsanalyse.</p> <p>VTE innen 6 mnd:</p> <p>TOPIC-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Certoparin: 7 av 174 – 4,0 %</li> <li>Placebo: 7 av 177 – 4,0 % (OR 1.02; 95 % CI 0.30 – 3.48, P = 1.000)</li> </ul> <p>TOPIC-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Certoparin: 12 av 268 – 4,6 %</li> <li>Placebo: 22 av 264 – 8,3 % (OR 0.52; 95 % CI 0.23 – 1.12, P = 0.078)</li> </ul> <p>Endog signifikant redusert VTE-insidens hos pasienter med lungekreft stadium IV (OR 0.32, 95 % CI 0.09 – 0.98; P = 0.032).</p> <p>Alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning:</p> <p>TOPIC-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Certoparin: 9 av 174 – 5,2 %</li> <li>Placebo: 3 av 178 – 1,7 % (OR 3.18; 95 % CI 0.88 – 18.53, P = 0.084)</li> </ul> <p>TOPIC-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Certoparin: 37 av 273 – 13,6 %</li> <li>Placebo: 20 av 273 – 7,3 % (OR 1.98; 95 % CI 1.08 – 3.71, P = 0.024)</li> </ul> <p>Signifikant økt insidens av blødning hos pasienter med lungekreft stadium III (OR 4.17; 95 % CI 1.55-13.03, P = 0.002), men ikke stadium IV (OR 1.12; 95 % CI 0.52-2.38, P = 0.848).</p> <p>Mortalitet:</p> <p>TOPIC-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Certoparin: 15 av 174 – 8,6 %</li> <li>Placebo: 12 av 178 – 6,7 %</li> </ul> <p>TOPIC-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Certoparin: 55 av 273 – 20,2 %</li> <li>Placebo: 59 av 273 – 21,6 %</li> </ul>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ja, datagenerert randomisering. Skjult allokering.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> 17 pasienter ble ekskludert fra effektanalyse og 2 pasienter for sikkerhetsanalyse.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Dobbelblindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja, karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Kun til pasienter med brystkreft og ikke-småcellet lungekarsinom stadium III-IV.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Muligens hos pasienter med lungekarsinom stadium IV.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Dobbelblindet, placebokontrollert. Screening for DVT ved baseline. Hyppig videre oppfølging med legeundersøkelse og kontinuerlig screening for DVT.</p> <p><b>Svakheter:</b> TOPIC-1 ble tidlig terminert og manglet derfor statistisk styrke for enkelte av endemålene. Substansielt færre VTE-hendelser enn forventet. Studiepopulasjonen burde ha vært begrenset til pasienter med mer avansert sykdom og større risiko for tromboemboliske hendelser.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>
<b>Konklusjon</b>			
<p>Ingen signifikant forskjell i VTE insidens mellom de to gruppene TOPIC-1 eller i TOPIC-2. Signifikant økt blødningsinsidens i TOPIC-2. En post-hoc analyse viste imidlertid at certoparin ga signifikant redusert VTE-insidens hos pasienter med lungekarsinom stadium IV uten signifikant økt blødningsinsidens.</p>			
<b>Land</b>			
Tyskland, Tsjekkia, Ukraina, Romania og Hviterussland.			
<b>År data innsamling</b>			
1999 – 2004/2005.			

<b>Referanse:</b> Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, <i>et al.</i> Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). Journal of Clinical Oncology. 2004;22(10):1944-8.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Moderat ⊕⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<p>Å undersøke hvorvidt dalteparin gir økt overlevelse hos pasienter med avansert kreftsykdom.</p>	<p><b>Rekruttering</b> Pasienter ble rekruttert fra 7 studiesentre i UK, 2 i Canada og 1 i Italia.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> 18-80 år, histologisk bekreftet avansert stadium III-IV kreftsykdom i bryst, lunge, GI-traktus, pankreas, lever, genitalia/urintraktus, ovarie eller uterus, forventet levetid <math>\geq 3</math> mnd.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> trombofili, kjent hypersensitivitet for heparin, platetall <math>&lt; 50\ 000/\mu\text{L}</math>.</li> </ul>	<p>n = 385.</p> <p>11 pasienter ble ekskludert fra analyser grunnet tilbaketrekking av samtykke før oppstart av behandling.</p> <p>Overlevelse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 1-års overlevelse på 46 %. 2-års overlevelse på 27 %. 3-års overlevelse på 21 %.</li> <li>Placebo: 1-års overlevelse på 41 % (P = 0.19). 2-års overlevelse på 18 %. 3-års overlevelse på 12 %.</li> </ul>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ja, datagenerert randomisering. Skjult allokering.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> 11 pasienter som gjennomgikk randomisering ble ekskludert fra analyse.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Dobbelblindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja, karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom de to gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Relativt generaliserbart.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Ingen forskjell i overlevelse.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Dobbelblindet, placebokontrollert. Multisenterstudie.</p> <p><b>Svakheter:</b> Færre VTE-hendelser enn forventet.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>
<b>Konklusjon</b>	<p><b>Datagrunnlaget</b> 385 pasienter ble rekruttert og gjennomgikk randomisering, 196 til dalteparin og 189 til placebo. Oppfølging med klinisk undersøkelse hver 2 mnd. Median oppfølgingstid var 10,2 mnd i intervensjonsgruppen og 9,0 mnd i placebogruppen.</p> <p><b>Endemål</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1-års mortalitet.</li> <li>Symptomatisk VTE.</li> <li>Klinisk relevant blødning.</li> </ul> <p><b>Eksponeringsvariabler</b> Dalteparin 5000 E daglig i 1 år, versus placebo.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Ikke beskrevet hvilke faktorer som er vurdert eller justert for.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Overlevelsesserater og median overlevelse ble estimert ved bruk av Kaplan-Meier metoden og sammenligning av gruppene ble gjort ved bruk av Wilcoxon test. Sammenligning av gruppene mht VTE og blødning ble gjort ved bruk av Fishers exact test.</p>	<p>Det ble gjort en post-hoc-analyse av en gruppe pasienter (55 i intervensjonsgruppen og 47 i placebogruppen) med bedre prognose ved baseline og overlevelse <math>&gt; 17</math> mnd som viste signifikant økt overlevelse i intervensjonsgruppen (P = 0.03).</p> <p>Symptomatisk VTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 4 av 190 – 2,4 %</li> <li>Placebo: 5 av 184 – 3,3%</li> </ul> <p>Alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 9 av 190 – 4,7 %</li> <li>Placebo: 5 av 184 – 2,7 %</li> </ul>	
<b>Land</b>	UK, Canada og Italia.		
<b>År data innsamling</b>	1995 – 2004.		

<b>Referanse:</b> Khorana AA, Francis CW, Kuderer NM, Carrier M, Ortel TL, Wun T, <i>et al.</i> Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: a randomized trial. <i>Thrombosis research.</i> 2017;151:89-95.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Moderat ⊕⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
Å undersøke effekten av dalteparin som primærprofylakse mot VTE hos kreftpasienter med Khorana skår $\geq 3$ ved oppstart av kjemoterapi.	<b>Rekruttering</b> Opprinnelig rekruttering fra 2 studiesentre, men grunnet lav oppslutning ble rekruttering utvidet til ytterligere 6 studiesentre. <b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> <math>\geq 18</math> år, histologisk bekreftet malignitet, planlagt oppstart av nytt systemisk kjemoterapiregime, Khorana skår <math>\geq 3</math> og evne til å gi skriftlig samtykke.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> aktiv blødning, høy risiko for blødning, primær hjernetumor/myelom/leukemi/myelodysplastisk syndrom, forventet levetid <math>&lt; 6</math> mnd, kjent allergi mot heparin/LMVH, ikke evne til å sette injeksjoner, akutt/kronisk nyresvikt, allergi mot iv-kontrast, graviditet, allerede fast bruk av antikoagulantika og platetall <math>&lt; 75\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> </ul> <b>Datagrunnlaget</b> 117 pasienter ble rekruttert og 98 gjennomgikk randomisering, 50 til dalteparin og 48 til observasjon. Screening med ultralyd av underekstremiteter og CT thoraks for å utelukke VTE ved baseline. Oppfølging hver 4. uke. Ultralyd av underekstremiteter i uke 4, 8 og 12. Ny CT thoraks ved studieslutt.	n = 98. VTE innen 12 uker: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 6 av 50 – 12 %</li> <li>Kontroll: 10 av 48 – 21 % (HR 0.69; 95 % CI 0.23 – 1.89)</li> </ul> Absolutt risikoreduksjon 9 %, empirisk relativ risikoreduksjon 42 %, «number needed to treat» (NNT) = 12, p = 0.28; ustratifisert HR = 0.64; 95 % CI 0.23 – 1.89. Alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 1 av 50 – 2,0 %</li> <li>Kontroll: 1 av 48 – 2,1 %</li> </ul> Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 7 av 50 – 14 %.</li> <li>Kontroll: 1 av 48 – 2 % (HR 7.0; 95 % CI 1.2 – 131.6)</li> </ul> Mortalitet: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 8 av 50 – 16 %</li> <li>Kontroll: 6 av 48 – 13 %</li> </ul> Majoriteten av dødsfall var relatert til kreftsykdommen.	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ja, blokkrandomisering. Randomisering og allokering er ikke beskrevet i detalj.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> 6 pasienter «lost to follow-up». Alle randomiserte pasienter ble inkludert i analyse.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Ublindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja, karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom de 2 gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Begrenset til kreftpasienter med høy risiko for VTE mht Khorana skår.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Nei. Ikke-signifikant risikoreduksjon assosiert med signifikant økt risiko for klinisk relevant blødning.</li> </ul> <b>Styrker:</b> Multisenterstudie. Screening ved baseline og kontinuerlig screening for VTE med ultralyd av underekstremiteter og CT thoraks. Resultat er konsistent med resultater fra tidligere lignende studier. <b>Svakheter:</b> Ublindet, ikke placebokontrollert. Liten studiepopulasjon da studien ikke greide å rekruttere planlagt antall deltakere og manglet derfor statistisk styrke ved studieslutt. <b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.
<b>Konklusjon</b>			
Ikke-signifikant redusert risiko for VTE, men signifikant økt risiko for klinisk relevant blødning.			
<b>Land</b>			
USA og Canada.			
<b>År data innsamling</b>			
2009 – 2014.	<b>Endemål</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>VTE innen 12 uker, inkludert DVT i over-/underekstremitet og LE</li> <li>Mortalitet</li> <li>Klinisk signifikant blødning innen 13 uker</li> </ul> <b>Eksponeeringsvariabler</b> Dalteparin 5000 E daglig i 12 uker versus observasjon. Første dose på dag 1 av kjemoterapiregime.		
	<b>Viktige konfunderende faktorer</b> Se statistiske metoder. <b>Statistiske metoder</b> Årsaksspesifikk senterstratifisert gruppert relativ risiko modell ble tilpasset rådata. Alle analyser var basert på ITT-prinsipp. Kaplan-Meier overlevelseskurver og årsaksspesifikk senterstratifisert Cox modell ble brukt for å analysere mortalitet. HR med 95 % CI. Alle CI og p-verdier var tosidet.		

<b>Referanse:</b> Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, <i>et al.</i> Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. <i>New England Journal of Medicine.</i> 2019;380(8):720-8.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Høy ⊕⊕⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<p>Å undersøke effekt og sikkerhet ved bruk av rivaroxaban som primærprofylakse mot VTE hos polikliniske kreftpasienter.</p>	<p><b>Rekruttering</b> Pasienter ble rekruttert fra 143 senter i 11 ulike land etter screening gjort av kvalifisert studiepersonell.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> ≥18 år, polikliniske pasient, solid tumor eller lymfom, Khorana skår ≥2, forventet levetid &gt;6 mnd og planlagt oppstart av nytt systemisk behandlingsregime innen en uke før/etter oppstart av studie.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> primær hjernetumor, kjent hjernemetastase, ECOG ≥3, aktiv blødning og høy risiko for blødning.</li> </ul> <p><b>Datagrunnlaget</b> 1080 pasienter ble rekruttert og 841 av disse gjennomgikk randomisering, 420 til rivaroxaban og 421 til placebo. Oppfølging med klinisk undersøkelse (inkludert ultralyd av underextremiteter) i uke 8, 16 og etter 180 dager. Oppfølging etter 210 dager via telefon.</p> <p><b>Endemål</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Symptomatisk/asymptomatisk proksimal DVT i over-/underextremitet, distal DVT i underextremitet, LE eller død som følge av VTE.</li> <li>Alvorlig blødning</li> <li>Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning</li> </ul> <p><b>Eksponeeringsvariabler</b> Rivaroxaban 10 mg daglig i 180 dager versus placebo</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Stratifisert mht pasientkarakteristikk.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Kumulativ hendelsesrate for primære endemål ble estimert ved bruk av Kaplan-Meier metoden, og p-verdi ble estimert ved bruk av tosidet log-rank test, stratifisert mht krefttype. Endemål ble analysert ved bruk av en stratifisert Cox proporsjonal-hazard modell. Det ble også gjort en intention-to-treat (ITT) analyse. Insidens av de ulike endemålene ble sammenlignet mellom de 2 gruppene ved bruk av HR og 95 % CI.</p>	<p>n = 841.</p> <p>Kun 809 pasienter ble inkludert i sikkerhetsanalyse (alvorlig blødning og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning).</p> <p>VTE insidens innen 180 dager etter randomisering:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rivaroxaban: 25 av 420 – 6,0 %</li> <li>Placebo: 37 av 421 – 8,8 % (HR 0.66; 95 % CI, 0.40 – 1.09; P=0.10)</li> </ul> <p>Død innen 180 dager etter randomisering:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rivaroxaban: 84 av 420 – 20,0 %</li> <li>Placebo: 100 av 421 – 23,8 % (HR 0.83; 95 % CI, 0.62 – 1.11)</li> </ul> <p>Insidens av alvorlig blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rivaroxaban: 8 av 405 – 2,0 %</li> <li>Placebo: 4 av 404 – 1,0 % (HR 1.96; 95 % CI, 0.59 – 6.49)</li> </ul> <p>Insidens av klinisk signifikant ikke-alvorlig blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rivaroxaban: 11 av 405 – 2,7 %</li> <li>Placebo: 8 av 404 – 2,0 % (HR 1.34; 95 % CI, 0.54 – 3.32)</li> </ul>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ja, datagenerert algoritme. Skjult allokering.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> 5 pasienter var «lost to follow-up». Utført ITT-analyse.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Dobbeltblindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom de 2 gruppene, med unntak av at flere pasienter med tidligere historikk med VTE ble randomisert til intervensjonsgruppen.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Begrenset til pasienter med moderat-høy risiko for VTE mht Khoranaa skår.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Nei, ingen signifikant redusert insidens av VTE eller redusert mortalitet.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Stor studiepopulasjon, multisenterstudie. Screening for VTE. Resultat var konsistent med 2 større tidligere utførte studier med liknende populasjon og intervensjon. Lav risiko for bias.</p> <p><b>Svakheter</b> Nesten 47 % av de rekrutterte pasientene avsluttet studieregimet for tidlig. Det ble ikke utført noen obduksjoner og det er derfor mulig at den reelle insidensen av død forårsaket av VTE er underestimert.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>
<b>Konklusjon</b>			
Ikke signifikant lavere insidens av VTE eller redusert mortalitet.			
<b>Land</b>			
USA, Canada, Belgia, Frankrike, Tyskland, Italia, UK, Bulgaria, Tsjekkia, Russland og Brasil.			
<b>År data innsamling</b>			
2015 - 2018.			



<b>Referanse:</b> Klerk CP, Smorenburg SM, Otten H-M, Lensing A, Prins MH, Piovella F, <i>et al.</i> The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. Journal of clinical oncology. 2005;23(10):2130-5.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Høy ⊕⊕⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
Å undersøke hvorvidt nadroparin har effekt på overlevelse hos pasienter med avansert kreftsykdom.	<p><b>Rekruttering</b> Ikke beskrevet.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> ≥18 år, histologisk bekreftet solid tumor uten mulighet for kurativ behandling.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> forventet levetid &lt;1 mnd, indikasjon for antikoagulant behandling, kontraindikasjon for LMVH, trombocytopeni og graviditet.</li> </ul> <p><b>Datagrunnlaget</b> 302 pasienter ble rekruttert og randomisert, 148 til nadroparin og 154 til placebo. Oppfølging 7-14 dager etter pasient ble inkludert i studien og ved behandlingsslutt. Standardisert spørreskjema vedrørende overlevelse og oppsøking av annen antineoplastisk behandling. Alle pasienter ble observert fram til død eller studieslutt, med minimum oppfølgingstid på 3 mnd.</p> <p><b>Endemål</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalitet.</li> <li>Alvorlig blødning</li> <li>Klinisk relevant blødning</li> </ul> <p><b>Eksponeeringsvariabler</b> Nadroparin 3800-7600 E (avhengig av pasientens vekt) 2 ganger daglig i 2 uker, deretter 1 gang daglig i 4 uker. Sammenlignet med placebo.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Se statistiske metoder.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Alle primære analyser ble utført etter ITT-prinsipp. Overlevelsesestimater ble kalkulert ved bruk av Kaplan-Meier metoden. Effekt av nadroparin ble kalkulert ved bruk av tosidet log-rank test. 95 % CI. Cox proporsjonal hazard regresjonsmodell ble brukt for å justere behandlingseffekt for potensielle konfunderende variabler (forventet levetid, ECOG, konkomitant behandling, krefttype osv.). Insidens av alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning ble sammenlignet mellom grupper ved bruk av tosidet Fishers exact test.</p>	<p>n = 302.</p> <p>Overlevelse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: 6-måneders overlevelse på 61 %. 12-måneders overlevelse på 39 %. 24-måneders overlevelse på 21 %. Median overlevelse på 8,0 måneder,</li> <li>Placebo: 6-måneders overlevelse på 56 %. 12-måneders overlevelse på 27 %. 24-måneders overlevelse på 11 %. Median overlevelse på 6,6 måneder (HR 0.75; 95 % CI, 0.59 – 0.96; P = 0.021)</li> </ul> <p>Effekten var fortsatt signifikant etter justering for mulige konfunderende faktorer (HR 0.76; 95 % CI, 0.58 – 0.99). Effekten var mer uttalt hos pasienter med forventet levetid &gt;6 mnd (HR 0.64; 95 % CI, 0.45 – 0.90; P = 0.010). enn &lt;6 mnd (HR 0.88; 95 % CI, 0.62 – 1.25),</p> <p>Alvorlig blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: 5 av 148 – 3%</li> <li>Placebo: 1 av 154 – 1 % (P = 0.12)</li> </ul> <p>Klinisk relevant blødning (alvorlig og ikke-alvorlig):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: 7 %</li> <li>Placebo: 1 % (P = 0.005)</li> </ul>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ja, datagenerert randomisering. Skjult allokering.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> Ja.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Dobbeltblindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Baselinekarakteristikk var for det meste lik mellom de 2 gruppene, men det var større andel pasienter med brystkreft i intervensjonsgruppen og større andel pasienter med kolorektal- og cervixkreft i placebogruppen.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Svært generaliserbart.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Resultatet indikerer at Nadroparin gir økt overlevelse hos pasienter med kreftsykdom ifa solid tumor, med samtidig lav insidens av alvorlig blødning.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Dobbeltblindet, placebokontrollert. Alle rekrutterte pasienter ble inkludert i analyser. Lav risiko for bias.</p> <p><b>Svakheter:</b> Behandling ble initiert på ulike stadier i den palliative fasen hos den enkelte pasient. Studien inkluderte pasienter med et vidt spekter av krefttyper, og man kan derfor ikke avgjøre med sikkerhet hvilke undergrupper som vil ha størst nytte av primærprofylaktisk behandling (bredt spekter av krefttyper kan endog også ses på som en styrke).</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>
<b>Konklusjon</b>			
Redusert mortalitet og følgelig økt overlevelse med lav insidens av alvorlig blødning.			
<b>Land</b>			
Italia og Nederland.			
<b>År data innsamling</b>			
1996 – 2004/2005.			

<b>Referanse:</b> Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, <i>et al.</i> Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. Blood. 2012;119(4):933-9.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Moderat ⊕⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
Sammenligne effekt og sikkerhet av enoksaparin versus ASA som primærprofylakse mot VTE hos pasienter med myelomatose behandlet med lenalidomid.	<p><b>Rekruttering</b> Pasienter ble rekruttert fra 65 ulike studiesentre i Italia og Israel.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inklusjon: ≥18 – 65 år, nydiagnostisert myelomatose.</li> <li>Eksklusjon: DVT eller arteriell trombose siste 12 mnd, kontraindikasjon for platehemmer eller antikoagulantika, aktiv blødning og høy risiko for blødning.</li> </ul> <p><b>Datagrunnlaget</b> 402 pasienter ble rekruttert og 342 pasienter gjennomgikk randomisering, 166 til enoksaparingruppen og 176 til ASA-gruppen. Median intervensjonsvarighet var 3,5 mnd i enoksaparingruppen og 3,6 mnd i aspiringruppen. Oppfølging hver 2 uke iles de 2 første syklusene av behandling med lavdose deksametason eller melfalan-prednisolon-lenalidomid, deretter hver 4 uke iles de to siste syklusene av førstnevnte eller de siste 4 syklusene av sistnevnte. Median oppfølgingstid var 20 mnd.</p> <p><b>Endemål</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tromboembolisk hendelse eller død med sannsynlig tromboembolisk årsak (LE, hjerteinfarkt eller hjerneslag) innen 6 mnd etter randomisering.</li> <li>Alvorlig blødning.</li> <li>Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning.</li> </ul> <p><b>Eksponeeringsvariabler</b> Enoksaparin 40 mg daglig versus ASA 100 mg daglig. Administrert under 4 sykluser av behandling med lenalidomid og lavdose deksametason og 6 sykluser av behandling med melfalan-prednisolon-lenalidomid.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Se statistiske metoder.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Tosidet z-test ble brukt til å sammenligne forskjell mellom proporsjoner. Sammenligning av insidensen av primære endemål mellom de to gruppene ved bruk av Grays test. Alle effekt- og sikkerhetsanalyser ble gjort etter ITT-prinsipp og inkluderte alle randomiserte pasienter som mottok minst 1 dose av studiemedikament.</p>	<p>n = 342.</p> <p>VTE-insidens:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparin: 2 av 166 – 1,20 %</li> <li>ASA: 4 av 176 – 2,27 % (P = 0.452)</li> </ul> <p>Symptomatisk LE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparin: 0 av 166 – 0 %</li> <li>ASA: 3 av 176 – 1,70 %</li> </ul> <p>Ingen rapporterte tilfeller av arteriell trombose, akutte kardiovaskulære hendelser eller plutselig død.</p> <p>Den absolutte differensen for primært endemål mellom gruppene iles 6 mnd var +1.07% (95 % CI, -1.69-3.83; P = 0.452). Absolutt differens for DVT-insidens var -0.07% (95 % CI, -2.35-2.21; P = 0.953) og absolutt differens for LE var 1.70% (95 % CI, -0.21-3.62; P = 0.091).</p> <p>Alvorlig blødning: Ingen rapporterte tilfeller.</p> <p>Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: 1 tilfelle i enoksaparingruppen.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ja, datagenerert randomisering. Skjult allokering.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> Alle randomiserte pasienter ble inkludert i analyser.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Ublindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Baselinekarakteristikk var velbalansert mellom gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Kun til pasienter med myelomatose.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Ja, studien konkluderer med at lavmolekylvekt heparin eller ASA burde være standardbehandling hos myelomatose-pasienter med høy risiko for VTE som behandles med lenalidomid.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Multisenterstudie. Den første store randomiserte studien som sammenligner enoksaparin versus ASA som primærprofylakse hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose behandlet med trippelregime. Randomisert og prospektivt studiedesign som gjør det mulig å analysere en veldefinert gruppe av tidligere ubehandlede pasienter med myelomatose.</p> <p><b>Svakheter:</b> Ublindet, ikke-placebokontrollert. Lavt antall VTE-hendelser. Pasienter med høy risiko for VTE ble ekskludert fra studiedeltagelse. Intervensjon er ikke sammenlignet med kontrollgruppe.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>
<b>Konklusjon</b>			
Primærprofylaktisk behandling med enoksaparin eller ASA gir lav insidens av VTE hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose, som ikke har høy individuell risiko for utvikling av VTE eller klar indikasjon for antikoagulant eller platehemmende behandling. Enoksaparin var mer effektivt enn ASA til forebygging av LE.			
<b>Land</b>			
Italia og Israel.			
<b>År data innsamling</b>			
2007 – 2009.			

<b>Referanse:</b> Lecumberri R, Vivanco GL, Font A, Billalabeitia EG, Gúrpide A, Codina JG, <i>et al.</i> Adjuvant therapy with bemiparin in patients with limited-stage small cell lung cancer: results from the ABEL study. <i>Thrombosis research.</i> 2013;132(6):666-70.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Lav ⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
Å vurdere hvorvidt bemiparin i tillegg til standard behandling med kjemoterapi og stråling har effekt på overlevelse hos pasienter med nylig diagnostisert ikke-metastasert småcellet lungekarzinom.	<b>Rekruttering</b> Pasienter ble rekruttert fra 10 ulike studiesentre i Spania. <b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> ≥18 år, histologisk bekreftet ikke-metastasert SCLC, ECOG ≤2, plattetall &gt;100 000/mm<sup>3</sup>.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> aktiv blødning, disseminert sykdom, kirurgi med kurativ eller palliativ hensikt, tidligere behandling med kjemoterapi eller stråling, høy risiko for blødning, kontraindikasjon for antikoagulantika eller behov for fast antikoagulantika, andre sykdommer som kan påvirke evne til studiedeltagelse eller forventet levetid &lt;3 mnd.</li> </ul> <b>Datagrunnlaget</b> 39 pasienter ble rekruttert og gjennomgikk randomisering, 20 til bemiparin og 18 til kontrollgruppen. 1 pasient ble ekskludert fra analyser og det er ikke oppgitt hvilken gruppe pasienten tilhørte. Oppfølging ved oppstart av hver sykkel og etter 26 uker, deretter hver 3 mnd i 2 år og hver 6 mnd i ytterligere 2 år.	n = 39. <b>ITT-analyse:</b> <b>Median PFS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bemiparin: 272 dager</li> <li>Kontroll: 410 dager (HR 2.58; 95 % CI, 1.15-5.80, P = 0.022)</li> </ul> <b>Median overlevelse:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bemiparin: 1133 dager</li> <li>Kontroll: 345 dager (HR 2.96; 95 % CI, 1.22-7.21, P = 0.017)</li> </ul> 1-års overlevelse på 90 % i intervensjonsgruppen sammenlignet med 41 % i kontrollgruppen (P = 0.040), og 2-års overlevelse på 71 % versus 35 % (P = 0.042). Ingen signifikant forskjell i tumorresponsrate til kjemoterapi. <b>VTE:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bemiparin: 0 av 20 – 0 %</li> <li>Kontroll: 4 av 18 – 22 % (P = 0.04)</li> </ul> Alvorlig blødning: 1 tilfelle i kontrollgruppen. Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bemiparin: 2 av 20 – 10 %</li> <li>Kontroll: 4 av 18 – 22 % (P = 0.28)</li> </ul>	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ja, randomisering ble gjort gjennom et automatisk sentralisert randomiseringssystem. Skjult allokering.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> 1 pasient ble ekskludert fra analyse.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Ublindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Baselinekarakteristikk var velbalansert mellom gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Kun til pasienter med ikke-metastasert SCLC.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Ja, signifikant økt overlevelse.</li> </ul> <b>Styrker:</b> Multisenterstudie. <b>Svakheter:</b> Ublindet, ikke-placebokontrollert. Tidlig terminering av studie grunnet langsom rekruttering. <b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.
<b>Konklusjon</b>			
Bemiparin i tillegg til standard behandling gir økt overlevelse hos pasienter med nylig diagnostisert ikke-metastasert SCLC. Signifikant redusert insidens av VTE.			
<b>Land</b>	<b>Endemål</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Progresjonsfri overlevelse (PFS)..</li> <li>Totaloverlevelse.</li> <li>Tumorresponsrate til kjemoterapi.</li> <li>Insidens av symptomatisk VTE.</li> <li>Alvorlig blødning.</li> <li>Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning.</li> </ul>		
<b>År data innsamling</b>	<b>Eksponeringsvariabler</b> Bemiparin 3500 E daglig i 26 uker sammenlignet med kontrollgruppe. <b>Viktige konfunderende faktorer</b> Se statistiske metoder. <b>Statistiske metoder</b> Planlagt interimanalyse når 30 pasienter hadde gjennomført 18 mnd oppfølging. Terminering av studie dersom P ≤ 0,0031 for primært endemål. Effekt ble estimert både i ITT-populasjon og i per-protokoll populasjonen. Overlevelseskurver ble estimert ved bruk av Kaplan-Meier metoden og sammenlignet med log-rank test. Behandlingseffekt (95 % CI) ble estimert ved bruk av Cox regresjonsanalyse justert for alder, kjønn, ECOG og type strålingsbehandling. Sekundære endemål ble estimert ved bruk av Chi kvadrat test eller Fisher exact test.		
2005 – 2010.			

<b>Referanse:</b> Levine M, Gu C, Liebman H, Escalante CP, Solymoss S, Deitchman D, <i>et al.</i> A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012;10(5):807-14.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Lav ⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<p>Å undersøke hvorvidt apixaban er veltolerert og egnet som primærprofylakse mot VTE hos pasienter med avansert eller metastasert kreftsykdom.</p>	<p><b>Rekruttering</b> Pasienter ble rekruttert fra 14 ulike studiesentre.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> ≥18 år, behandling med kjemoterapi for avansert eller metastasert kreft i lunge, bryst, GI-traktus, blære, ovarie, prostata eller ukjent primærtumor, myelom og utvalgte typer lymfom. Mulighet for oppstart med studiemedikament innen 6 uker etter oppstart av kjemoterapi, planlagt behandlingsvarighet av kjemoterapi ≥90 dager.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> fertile kvinner som ikke kan/ønsker å bruke prevensjon under studieperioden, graviditet eller amming, tidligere VTE, aktiv blødning, høy risiko for blødning, tidligere alvorlig blødning, arvelig trombofili, kjent hjernemetastase, forventet levetid &lt;6 mnd, ECOG ≥3, kandidat for beinmargstransplantasjon, ukontrollert hypertensjon, koagulopati, unormale leverprøver, kreatinin clearance &lt;30 mL/min og fast antikoagulantika.</li> </ul>	<p>n = 125.</p> <p>3 pasienter som gjennomgikk randomisering ble siden ekskludert fra behandling og er derfor ikke inkludert i analysen.</p> <p>Alvorlig blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5 mg: 0 av 32 – 0 %</li> <li>10mg: 0 av 29 – 0 %</li> <li>20 mg: 2 av 32 – 6,3 %</li> <li>Placebo: 1 av 29 – 3,4 %</li> </ul> <p>Frekvens av alvorlig blødning for pasienter som fikk apixaban var 2,2 % (95 % CI 0.26%–7.5%) og det var ingen fatale blødninger.</p> <p>Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5 mg: 3,1 %</li> <li>10 mg: 3,4 %</li> <li>20 mg: 6,3 %</li> <li>Placebo: 0 %</li> </ul> <p>Symptomatisk VTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5 mg: 0 av 32 – 0 %</li> <li>10 mg: 0 av 29 – 0 %</li> <li>20 mg: 0 av 32 – 0 %</li> <li>Placebo: 3 av 29 – 10,3 %</li> </ul> <p>GRAD III-IV uønskede hendelser:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5 mg: 3,1 %</li> <li>10 mg: 3,3 %</li> <li>20 mg: 6,1 %</li> <li>Placebo: 0 %</li> </ul>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ja, datagenerert telefonstemme responssystem laget av Bristol Myers Squibb.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> Nei. I tillegg til 3 pasienter ekskludert fra analyse nevnes også at 5 pasienter ble inkludert etter randomisering, men hvorfor disse ikke er inkludert i analysen er uklart.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Dobbelblindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja, karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Nokså generaliserbart, men begrenset til pasienter med avansert kreftsykdom.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Ja.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Dobbelblindet, placebokontrollert. Multisenterstudie. Første studie som undersøker DOAK ifa fXA hemmer som primærprofylakse mot VTE hos polikliniske kreftpasienter.</p> <p><b>Svakheter:</b> Tidlig terminering grunnet langsom rekruttering. Relativt liten studiepopulasjon.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>
<b>Konklusjon</b>			
Apixaban ble godt tolerert av studiepopulasjonen, hvilket danner grunnlag for videre studier.			
<b>Land</b>			
USA og Canada.			
<b>År data innsamling</b>			
2006 – 2008.	<p><b>Datagrunnlaget</b> 125 pasienter gjennomgikk randomisering, 32 til 5 mg, 30 til 10 mg, 33 til 20 mg og 30 til placebo.</p> <p>Oppfølging med klinisk undersøkelse og blodprøver i uke 3, 6, 9 og 12 for pasienter med ukjent kjemoterapi og i uke 4, 8 og 12 for pasienter med kjemoterapi hver 2-4 uke. Oppfølging via telefon 30 dager etter avsluttet behandling ved 12 uker.</p> <p><b>Endemål</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alvorlig blødning eller klinisk relevant ikke-alvorlig blødning.</li> <li>VTE.</li> <li>Grad III-IV uønskede hendelser.</li> </ul> <p><b>Eksponeringsvariabler</b> 4 grupper totalt. 3 grupper fikk apixaban med ulik dosering: 5 mg, 10 mg eller 20 mg daglig i 12 uker. Den siste gruppen fikk placebo.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> krefttype, kjønn og alder.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> 95 % CI og statistisk signifikans definert ved P &lt; 0.05. for insidens av blødning, VTE og uønskede hendelser. Ikke planlagt sammenligning for endemål mellom de ulike gruppene. Statistisk signifikans definert ved P &lt; 0.05.</p>		

<b>Referanse:</b> Macbeth F, Noble S, Evans J, Ahmed S, Cohen D, Hood K, <i>et al.</i> Randomized phase III trial of standard therapy plus low molecular weight heparin in patients with lung cancer: FRAGMATIC trial. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(5):488-94.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Moderat ⊕⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<p>Å undersøke hvorvidt LMVH i tillegg til standard behandling gir økt overlevelse hos pasienter med lungekreft.</p>	<p><b>Rekruttering</b> Pasienter ble rekruttert fra 129 ulike sykehus i UK.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> ≥18 år, histologisk/cytologisk bekreftet primært bronkialt karsinom (småcellet og ikke-småcellet) innen 6 uker etter diagnose, ECOG 0-3, evne til å selvadministrere daglige injeksjoner eller få disse administrert av pleier.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> annen intrathorakal tumor, tidligere sykdom eller behandling som kan tenkes å ha innvirkning på studieprotokoll, hjerne metastaser, hjerneslag siste 3 mnd, hemoptyse grad ≥2, trombofili, graviditet eller amming, kjent hypersensitivitet mot LMVH, platetall &lt;100 x 10<sup>9</sup> /L, nyresvikt, terapeutisk antikoagulantika siste 12 mnd, ketorolac, CVK eller annen type aktiv malignitet siste 5 år (unntatt nonmelanom hudkreft eller karsinoma in-situ i cervix).</li> </ul>	<p>n = 2202.</p> <p>Mortalitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 993 av 1101 – 90 %. Median totaloverlevelse på 9,8 måneder og 1-års overlevelse på 41,3 %.</li> <li>Kontroll: 1020 av 1101 – 93 %. Median totaloverlevelse på 10,2 måneder og 1-års overlevelse på 42,5 % (HR, 1.01; 95 % CI, 0.93 to 1.10; P = 0.814)</li> </ul> <p>Justering for stratifiseringsfaktorer påvirket ikke resultatet.</p> <p>Årsak til død var relatert til lungekreft hos 88 % av pasientene.</p> <p>MFS (865 pasienter inkludert i analyse):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 339 av 431 – 78,7 %. Median MFS 9,4 uker og 1-års MFS 16,2 %</li> <li>Kontroll: 345 av 434 – 79,5 %. Median MFS 8,9 uker og 1-års MFS 14,9 % (HR, 0.99; 95 % CI, 0.91 to 1.08; P = 0.86)</li> </ul> <p>VFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 1-års VFS 94,1 %</li> <li>Kontroll: 1-års VFS 89,5 % (HR, 0.57; 95 % CI, 0.42 to 0.79; P = 0.001)</li> </ul> <p>VTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 61 av 1101 – 5,5 %</li> <li>Kontroll: 107 av 1101 – 9,7 %</li> </ul> <p>Alvorlig blødning: ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene.</p> <p>Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: økt insidens i intervensjonsgruppen.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ja, datagenerert algoritme. Stratifisert mht behandling, krefttype, kjønn, ECOG, metastaser og behandlingssenter. Skjult allokering.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> Ja. Utført ITT-analyse.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Ublindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja, karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom de 2 gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Begrenset til kreftpasienter med småcellet og ikke-småcellet primært bronkialt karsinom.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Ikke vurdert.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Multisenterstudie. Stor studiepopulasjon.</p> <p><b>Svakheter:</b> Ublindet, ikke placebokontrollert. Oppnådde ikke estimert antall på 2047 antall hendelser (død) som var nødvendig for å oppnå statistisk signifikans. Dette ble endog diskutert med IDMC og det ble vurdert at videre hendelser ikke ville påvirke resultatet nevneverdig og resultatet ble derfor analysert etter 2013 dødsfall. Ikke generaliserbart til andre krefttyper.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>
<b>Konklusjon</b>			
Ikke økt totaloverlevelse. Signifikant redusert insidens av VTE, men denne var samtidig assosiert med økt insidens av klinisk relevant ikke-alvorlig blødning.			
<b>Land</b>			
UK.			
<b>År data innsamling</b>			
2007 – 2012.	<p><b>Datagrunnlaget</b> 2202 pasienter gjennomgikk randomisering, 1101 til Dalteparin og 1101 til observasjon. Oppfølging med klinisk undersøkelse og blodprøver ved baseline og hver 3-4 uke fram til uke 24, 9 mnd og 1 år etter randomisering og deretter hver 6 mnd fram til død.</p> <p><b>Endemål</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Totaloverlevelse</li> <li>VTE-fri overlevelse (VFS)</li> <li>Blødning</li> <li>Metastasefri overlevelse (MFS)</li> <li>Toksiske effekter, livskvalitet, dyspne og kostnadseffektivitet.</li> </ul> <p><b>Eksponeeringsvariabler</b> Dalteparin 5000 E daglig i maks 24 uker versus observasjon.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Se statistiske metoder.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Alle analyser ble utført mht ITT-prinsipp. Sammenligning av totaloverlevelse mellom de 2 gruppene ble gjort ved bruk av log-rank test og presentert som en ujustert HR, 95 % CI og p-verdi. Cox regresjonsmodell ble brukt til å kalkulere HR, justert for krefttype, kjønn, behandling, ECOG og metastaser. VFS og MFS ble analysert ved bruk av log-rank test.</p>		

<b>Referanse:</b> Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F, <i>et al.</i> Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. European journal of cancer. 2012;48(9):1283-92.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Lav ⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<p>Å undersøke effekten av dalteparin som primærprofylakse mot VTE hos pasienter med avansert pankreaskreft.</p>	<p><b>Rekruttering</b> Pasienter ble rekruttert fra 7 forskjellige studiesentre i UK.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> ≥18 år, histologisk/cytologisk bekreftet inoperabel, residiverende eller metastasert pankreaskreft (adenokarsinom), KPS 60-100, forventet levetid &gt;12 uker, målbar tumor ved baseline (CT), ikke VTE ved baseline, normal hematologi/nyrefunksjon/INR, ikke kontraindikasjon for antikoagulantika, og adekvat leverfunksjon.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> tidligere behandling med gemcitabin, komorbiditet med potensiell påvirkning av evne til samtykke/compliance, historikk med annen malignitet, fast antikoagulantika eller platehemmer, VTE siste 6 mnd og CVK.</li> </ul> <p><b>Datagrunnlaget</b> Screening av 170 pasienter. 123 gjennomgikk randomisering, 60 til dalteparin og 63 til observasjon. Oppfølging med anamnese, klinisk undersøkelse og biokjemi i uke 4, 9 og 13. I tillegg CT for vurdering av tumorprogresjon i uke 12.</p> <p><b>Endemål</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reduksjon av alle typer vaskulær tromboembolisme (inkludert arteriell) innen 12 uker.</li> <li>Reduksjon av alle typer vaskulær tromboembolisme (inkludert arteriell) 12 uker oppfølgingstid.</li> <li>Toksisitet.</li> <li>Totaloverlevelse.</li> <li>Tid til progresjon (TTP).</li> </ul> <p><b>Eksponeringsvariabler</b> Gemcitabin + dalteparin 200 E/kg daglig i 4 uker, deretter 150 E/kg i 8 uker. Sammenlignet med kun gemcitabin.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Randomisering stratifisert for alder og KPS.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Designet for å ha 80 % styrke for å detektere reduksjon i VTE fra 25 % til 5 %. Overlevelse ble analysert ved bruk av Kaplan-Meier kurver og log-rank test. Cox proporsjonal hazard modell ble brukt til å estimere HR. Hendelsesrater ble sammenlignet gjennom Fishers exact test.</p>	<p>n = 123. 2 pasienter trakk tilbake samtykke etter randomisering og 121 pasienter ble derfor inkludert i analyser. 60 av 62 ble inkludert i analyser av primære endepunkt fra kontrollgruppen.</p> <p>Tromboembolisk hendelse innen &lt;100 dager:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 2 av 59 – 3,4 %</li> <li>Kontroll: 14 av 60 – 23,3 % (RR 0.145; 95 % CI 0.035 – 0.612, P = 0.002)</li> </ul> <p>Tromboembolisk hendelse innen oppfølgingstid på &gt;100 dager:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 7 av 59 – 12 %</li> <li>Kontroll: 17 av 60 – 28 % (RR 0.419; 95 % CI 0.187 – 0.935, P = 0.039)</li> </ul> <p>Toksisitet: ingen forskjell mellom gruppene.</p> <p>Alvorlig blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 2 av 59 – 3 %</li> <li>Kontroll: 2 av 62 – 3 %</li> </ul> <p>Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 5 av 59 – 9 %</li> <li>Kontroll: 2 av 62 – 3 %</li> </ul> <p>Totaloverlevelse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: median totaloverlevelse på 8,7 måneder. 100-dagers mortalitet på 7 %.</li> <li>Kontroll: median totaloverlevelse på 9,7 måneder (P = 0.682). 100-dagers mortalitet på 11 % (P = 0.388).</li> </ul> <p>I multivariat analyser var de eneste faktorene med signifikant effekt på overlevelse respons til kjemoterapi (HR 0.21, 95 % CI 0.14–0.32, P &lt; 0.001) og VTE (HR 1.93, 95 % CI 1.23–3.03, P = 0.004).</p> <p>TTP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 5,5 mnd.</li> <li>Kontroll: 5,3 mnd (P = 0.841).</li> </ul>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ja, programvare utviklet av universitetet i York. Skjult allokering.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> Ikke angitt hvorfor 5 pasienter ble ekskludert fra analyse vedrørende toksisitet. I tillegg ble flere pasienter utelukket fra øvrige analyser (se resultat). Ikke utført ITT-analyse.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Ublindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja, karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Kun til pasienter med pankreaskreft (adenokarsinom).</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Muligens, men signifikant reduksjon av VTE-insidens må vurderes opp mot mangel på effekt på overlevelse, behovet for daglige injeksjoner og kostnad.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Multisenterstudie.</p> <p><b>Svakheter:</b> Ublindet, ikke placebo-kontrollert. Relativt få studiedeltagere. Arteriell tromboembolisme inkludert i endemål.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>
<b>Konklusjon</b>			
Signifikant redusert insidens av tromboemboliske hendelser uten forskjell i insidens av alvorlig blødning. Ingen effekt på overlevelse.			
<b>Land</b>			
UK.			
<b>År data innsamling</b>			
2003 – 2010.			

<b>Referanse:</b> Palumbo A, Cavo M, Brinthen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. 2011.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Lav ⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
Å sammenligne effekt av LMVH, ASA og warfarin til forebygging av tromboemboliske hendelser hos pasienter med myelom som blir behandlet med talidomid.	<b>Rekruttering</b> Pasienter ble rekruttert fra 84 ulike studiesentre i Italia. <b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> ≥18 år, nydiagnostisert myelom (ikke tidligere behandlet), 18 – 65 år eller &gt;65 år.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> hypersensitivitet for studiemedikament, klar indikasjon eller kontraindikasjon for behandling med platehemmer eller antikoagulantika, aktiv blødning eller høy blødningsrisiko.</li> </ul> <b>Datagrunnlaget</b> Understudie av to tidligere utførte studier, én med populasjon 18 – 65 år og én >65 år. 667 pasienter gjennomgikk randomisering, 224 til ASA, 222 til warfarin og 221 til LMVH. Oppfølging hver 3. uke ilea behandlingsperioden. Median oppfølgingstid var 24,9 mnd. <b>Endemål</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Symptomatisk tromboembolisk hendelse innen 6 mnd etter randomisering.</li> <li>Symptomatisk VTE, arteriell trombose, akutt hjerteinfarkt, hjerneslag og uventet død innen 6 mnd etter randomisering.</li> <li>Alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning.</li> <li>Toksisitet som medførte opphold i profylaktisk behandling.</li> </ul> <b>Eksponeringsvariabler</b> ASA 100 mg, warfarin 1,25 mg eller enoksaparin 40 mg daglig i de tre første syklusene av behandling med talidomid hos yngre pasienter og seks sykluser hos eldre pasienter. Median intervensjonsvarighet var 2,6 mnd i ASA-gruppen, 2,5 mnd i warfarin-gruppen og 2,6 mnd i LMVH-gruppen. <b>Viktige konfunderende faktorer</b> Se statistiske metoder. <b>Statistiske metoder</b> Tosidet z-test for å sammenligne forskjeller mellom proporsjoner. Planlagt analyse av undergrupper for primære endepunkt. Sammenligning av insidens av primære endepunkt ble gjort med bruk av Grays test. HR med 95 % CI ble estimert ved bruk av Fine og Grays proporsjonal hazard modell. Alle effekt og sikkerhetsanalyser ble gjort etter ITT-prinsipp (inkludert alle pasienter som mottok minst én dose av studiemedikament). Utført post-hov analyse for potensielle konfunderende faktorer (alder, ECOG, komorbiditet, dosering av kortikosteroider m.m.).	n = 667. 659 pasienter ble inkludert i analyser. Symptomatisk tromboembolisk hendelse: <ul style="list-style-type: none"> <li>LMVH: 11 av 219 – 5,0 %</li> <li>ASA: 14 av 220 – 6,4 %</li> <li>Warfarin: 18 av 220 – 8,2 %</li> </ul> Ingen signifikant statistisk absolutt forskjell mellom LMVH og ASA (P=0.544) eller LMVH og warfarin (P=0.183). LMVH viste seg endog å være mer effektivt enn warfarin til forebygging av tromboemboliske hendelser hos pasienter >65 år (P=0.006). Alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>LMVH: 0 av 219 – 0 %</li> <li>ASA: 3 av 220 – 1,4 %</li> <li>Warfarin: 0 av 220 – 0 %</li> </ul> Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning: <ul style="list-style-type: none"> <li>LMVH: 3 av 219 – 1,4 %</li> <li>ASA: 6 av 220 – 2,7 %</li> <li>Warfarin: 1 av 220 – 0,5 %</li> </ul>	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Datagenerert randomiseringssekvens. Skjult allokering.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> 8 pasienter ble ekskludert fra analyser.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Ublindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja, karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Kun til pasienter med myelom behandlet med talidomid.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Ja. Pasienter behandlet med talidomid har høy risiko for VTE.</li> </ul> <b>Styrker:</b> Multisenterstudie. Relativt stor studiepopulasjon. <b>Svakheter:</b> Ublindet, ikke-placebokontrollert. Ikke anvendt kontrollgruppe uten intervensjon grunnet etiske aspekter. <b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.
<b>Konklusjon</b>			
Ingen statistisk signifikant forskjell i insidens av tromboemboliske hendelser mellom gruppene, med unntak av at LMVH var mer effektivt enn warfarin hos pasienter >65 år. Lav insidens av tromboemboliske hendelser sammenlignet med rapportert insidens uten primærprofylaktisk behandling. Ingen tilfeller av alvorlig blødning i LMVH-gruppen og lav insidens av klinisk relevant ikke-alvorlig blødning.			
<b>Land</b>			
Italia.			
<b>År data innsamling</b>			
2006 – ukjent. Publisert i 2011.			

<b>Referanse:</b> Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, <i>et al.</i> Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 trial. J Clin Oncol. 2015;33(18):2028-34.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Lav ⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<p>Å undersøke effekten av enoksaparin som primærprofylakse mot VTE og effekt på overlevelse hos pasienter med avansert pankreaskreft.</p>	<p><b>Rekruttering</b> Pasienter ble rekruttert fra 33 ulike studiesentre i Tyskland.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> ≥18 år, histologisk bekreftet avansert pankreaskreft, ingen tidligere strålebehandling eller kjemoterapi, Karnofsky performance status (KPS) ≥60 %, målbar tumor bekreftet med CT/MR innen siste 14 dager, ingen VTE siste 2 år, adekvat beinmargsfunksjon, adekvat compliance og bosted nær studiesenter.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> bruk av antikoagulantika, alvorlig blødning siste 2 uker eller høy risiko for blødning, aktiv gastrointestinal ulcer, betydelig kirurgisk inngrep siste 2 uker, vekt &lt;45 kg eller &gt;100 kg, graviditet eller amming, konkomitant sykdom som kan påvirke evne til deltagelse i studie, hypersensitivitet mot studiemedikament eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon.</li> </ul>	<p>n = 312.</p> <p>Interimanalyse: nullhypotesen ble videreført (<math>\chi^2</math> P = 0.235; standardized test statistic, -1.183). Ingen signifikant forskjell i alvorlig blødning (<math>\chi^2</math> P = 0.975).</p> <p>VTE innen 3 måneder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparin: 2 av 160 – 1,3 %</li> <li>Kontroll: 15 av 152 – 9,7 % (HR 0.12; 95 % CI, 0.03 – 0.52; <math>\chi^2</math> P = 0.001)</li> </ul> <p>Estimert kumulativ insidensrate av VTE innen 3 mnd var 1,3 % i enoksaparingruppen og 10,2 % i kontrollgruppen (P = 0.001). Total kumulativ insidensrate var 6,4 % i enoksaparingruppen og 15,1 % i kontrollgruppen (HR 0.40; 95 % CI, 0.19 – 0.83; P = 0.01).</p> <p>Totaloverlevelse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparin: median OS på 8,51 måneder.</li> <li>Kontroll: median OS på 8,02 måneder (HR 1.01; 95 % CI, 0.87 – 1.38; P = 0.44)</li> </ul> <p>Median PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparin: 4,99 mnd.</li> <li>Kontroll: 5,42 mnd (HR 1.06; 95 % CI, 0.84 – 1.32; P = 0.64)</li> </ul> <p>Alvorlig blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enoksaparin: 7 av 160 – 4,4 %</li> <li>Kontroll: 5 av 152 – 3,3 % (HR 1.4; 95 % CI, 0.35 – 3.72; <math>\chi^2</math> P = 1.0)</li> </ul> <p>Estimert kumulativ insidensrate av alvorlig blødning innen 3 mnd var 4,5 i enoksaparingruppen og 3,4 i kontrollgruppen (P = 0.641). Total kumulativ insidensrate var 8,3 % i enoksaparingruppen og 6,9 % i kontrollgruppen (HR 1.23; 95 % CI, 0.54 – 2.79; P = 0.63)</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ja, datagenerert algoritme. Stratifisering for tumorstadium, type behandling og tidligere trombose. Skjult allokering.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> 10 pasienter «lost to follow-up». Utført ITT-analyse. Alle randomiserte pasienter ble inkludert i analyse.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Ublindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja, karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom de 2 gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Nei, pasientene fikk ulikt systemisk behandlingsregime basert på KPS og nyrefunksjon.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Begrenset til pasienter med avansert pankreaskreft.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Nei, flere endemål som er nevnt i studieprotokollen er ikke nevnt i artikkel/resultater.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Ja, se konklusjon.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Multisenterstudie.</p> <p><b>Svakheter:</b> Ublindet, ikke placebokontrollert. Studien ble ikke planlagt med styrke til å vurdere sikkerhetsendemål (blødning) for bruk av enoksaparin. Studien manglet også statistisk styrke for vurdering av PFS og OS.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Usikkert.</p>
<b>Konklusjon</b>			
Signifikant redusert insidens av VTE uten signifikant økt blødningsinsidens. Ikke økt totaloverlevelse.			
<b>Land</b>	<b>Datagrunnlaget</b> 312 pasienter ble rekruttert og gjennomgikk randomisering, 160 til enoksaparin og 152 til observasjon. Oppfølging med CT eller MR minst hver 12 uke.		
Tyskland.			
<b>År data innsamling</b>	<b>Endemål</b>		
2004 – 2009.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptomatisk VTE innen 3 mnd etter randomisering.</li> <li>Median progresjonsfri overlevelse (PFS)</li> <li>Median totaloverlevelse (OS).</li> <li>Alvorlig blødning.</li> </ul> <p>Enedpunkter nevnt i studieprotokoll, men ikke artikkel: VTE-insidens ved 6, 9 og 12 mnd, remisjonsrate ved 3, 6, 9 og 12 mnd, tids til kreftprogresjon og livskvalitet.</p> <p><b>Eksponeeringsvariabler</b> Enoksaparin halv dose av 0,5-1 mg/kg daglig i 3 måneder, deretter 40 mg daglig, i tillegg til systemisk behandling. Sammenlignet med observasjon.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Behandlingsregime.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Alle analyser ble utført etter ITT-prinsipp. Studien ble laget med et gruppe-sekvensielt design og to analyser planlagt: en interimanalyse etter 12 tilfeller av symptomatisk VTE og avsluttende analyse etter 25 tilfeller av symptomatisk VTE eller rekruttering av 540 pasienter. Analyser vedrørende VTE og blødning ble gjort ved bruk av Gray test, og median PFS og OS ble estimert ved bruk av Kaplan-Meier metoden. Sammenligning mellom grupper med tosidet log-rank test og signifikansnivå på 0.05. HR med 95 % CI ble estimert med Cox regresjonsmodell.</p>		



<b>Referanse:</b> Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, Sloan JA, Kutteh L, Fitch TR, et al., editors. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. Mayo Clinic Proceedings; 2006: Elsevier.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Lav ⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<p>Å undersøke hvorvidt dalteparin gir økt overlevelse hos pasienter med avansert kreftsykdom.</p>	<p><b>Rekruttering</b> Pasienter ble rekruttert fra flere ulike studiesentre i USA.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> &gt;18 år, avansert brystkreft, pankreaskreft, prostatakreft, lungekreft eller kolorektal kreft, ECOG 0 – 2, forventet levetid &gt;12 uker og normale blodverdier for hematologi, nyre- og leverfunksjon.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> hjernemetastase, historikk med heparinindusert trombocytopeni, fast bruk av antikoagulantika, kjent hypersensitivitet for heparin, pågående behandling med kjemoterapi- eller stråling i annen studieprotokoll eller CVK-assosiert trombe siste år.</li> </ul> <p><b>Datagrunnlaget</b> 141 pasienter gjennomgikk randomisering, 69 til dalteparin og 72 til observasjon. Månedlig oppfølging med anamnese, klinisk undersøkelse og blodprøver det første året. Deretter hver 3 mnd i 2 år.</p> <p><b>Endemål</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Totaloverlevelse.</li> <li>Tromboemboliske hendelser.</li> <li>Toksisitet.</li> <li>Livskvalitet.</li> </ul> <p><b>Eksponeringsvariabler</b> Dalteparin 5000 E daglig i 18 uker eller til progresjon av kreftsykdom. Intervensjonen var først sammenlignet med placebo, men grunnet langsom rekruttering ble studien endret til åpent design og intervensjon ble sammenlignet med kun standard behandling.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Randomisering var stratifisert for alder, kjønn, type kreftsykdom, tidligere VTE, prognostisk indeksskår og behandling. Ellers se statistiske metoder.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Overlevelse ble analysert ved bruk av log rank test. Potensielle konfunderende faktorer ble undersøkt ved bruk av Cox proporsjonal hazard modell. Analyse av sekundære endemål ble gjort ved bruk av standard t-test eller Wilcoxon prosedyre og Fisher exact test.</p>	<p>n = 141.</p> <p>3 pasienter droppet ut av studien før oppstart av behandling.</p> <p>Overlevelse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: median overlevelse på 10,5 mnd.</li> <li>Kontroll/placebo: median overlevelse på 7,3 mnd (P=0.46)</li> </ul> <p>I en analyse av en undergruppe pasienter med overlevelse &gt;6 mnd fantes heller ingen signifikant forskjell mellom gruppene.</p> <p>Tromboemboliske hendelser:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 4 av 68 – 6 %</li> <li>Kontroll/placebo: 5 av 70 – 7 % (P=0.70)</li> </ul> <p>Alvorlig blødning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalteparin: 2 av 68 – 3 %</li> <li>Kontroll/placebo: 5 av 70 – 7 %</li> </ul> <p>Livskvalitet: ingen forskjell mellom gruppene.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Randomisering ble gjort via «North Central Cancer Treatment Group Randomization Office».</li> <li><b>Alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> 3 pasienter ble ekskludert fra analyse.</li> <li><b>Alle deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Ublindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja, karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom gruppene.</li> <li><b>Alle gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Kun til pasienter med krefttyper nevnt i inklusjonskriterier.</li> <li><b>Alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Nei, se konklusjon.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Multisenterstudie.</p> <p><b>Svakheter:</b> Ublindet, ikke placebokontrollert. Skifte til åpent studiedesign grunnet langsom rekruttering.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>
<b>Konklusjon</b>			
Ikke signifikant økt overlevelse. Lavere insidens av alvorlig blødning i intervensjonsgruppen enn i kontroll/placebo. Ikke signifikant redusert insidens av tromboemboliske hendelser.			
<b>Land</b>			
USA.			
<b>År data innsamling</b>			
1998 – 2001.			

<b>Referanse:</b> van Doormaal FF, Di Nisio M, Otten H-M, Richel DJ, Prins M, Buller HR. Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer. J Clin Oncol. 2011;29(15):2071-6.		<b>Studiedesign:</b> RCT	
		<b>Grade - kvalitet</b>	Lav ⊕⊕
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<p>Å undersøke hvorvidt nadroparin gir økt overlevelse hos pasienter med ikke-småcellet lungekarsinom.</p>	<p><b>Rekruttering</b> Pasienter ble rekruttert fra ulike studiesentre i 10 land.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> &gt;18 år, histologisk/cytologisk bekreftet NSCLC, prostatakreft eller pankreaskreft.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> forventet levetid &lt;3 mnd, Karnofsky PS &lt;60, indikasjon for fast antikoagulantika, høy blødningsrisiko, hjernemetastase, graviditet eller fertile kvinner uten ønske om/mulighet til å bruke prevensjon.</li> </ul> <p><b>Datagrunnlaget</b> 503 pasienter gjennomgikk randomisering, 244 til nadroparin og 259 til placebo. Oppfølging med anamnese (blødning, VTE osv.) i uke 6 og 10, deretter hver 6. uke. Median oppfølgingstid 10,4 mnd.</p> <p><b>Endemål</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalitet.</li> <li>Tid til progresjon av kreftsykdom eller økning i PSA hos pasienter med prostatakreft.</li> <li>Alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning.</li> <li>VTE og arterielle tromboemboliske hendelser.</li> </ul> <p><b>Eksponeeringsvariabler</b> Nadroparin vektjustert dose (3800 – 15200 E) daglig i 2 uker, deretter halv dose i 4 uker. Deretter opptil 6 sykluser på 2 uker terapeutisk dose. Median behandlingsvarighet var 12,6 uker. Sammenlignet med kun standard behandling.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Se statistiske metoder.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Kaplan-Meier kurver ble brukt for å sammenligne overlevelse mellom gruppene. Cox proporsjonal hazard modell ble brukt til å kalkulere HR og 95 % CI. Analyser ble justert for krefttype, land, metastase, KPS og kreatinin clearance. Alle analyser ble gjort etter ITT-prinsipp.</p>	<p>n = 503.</p> <p><b>Mortalitet:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: 138 av 240 – 56,6 %</li> <li>Kontroll: 160 av 250 – 61,8 % (HR 0.94; 95% CI, 0.75 - 1.18; P=0.565)</li> </ul> <p><b>Overlevelse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: median 13,1 mnd</li> <li>Kontroll: median 11,9 mnd (HR 1.03; 95% CI, 0.81 - 1.30; P=0.819)</li> </ul> <p>Det var ingen forskjell i mortalitet/overlevelse for de enkelte krefttypene.</p> <p><b>Tid til progresjon:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: 5,0 mnd</li> <li>Kontroll: 5,8 mnd</li> </ul> <p><b>Alvorlig blødning:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: 10 av 240 – 4,1 %</li> <li>Kontroll: 9 av 250 – 3,5 %</li> </ul> <p><b>Alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: 23 av 240 – 9,4 %</li> <li>Kontroll: 21 av 250 – 8,1 % (P=0.638)</li> </ul> <p><b>VTE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: 16 av 240 – 6,7 %</li> <li>Kontroll: 15 av 250 – 6,0 %</li> </ul> <p><b>Arterielle hendelser:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadroparin: 3 av 240 – 1,3 %</li> <li>Kontroll: 10 av 250 – 4,0 %</li> </ul>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Randomisering ble gjort via et sentralt interaktivt stemmeresponssystem. Skjult allokering.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> 11 pasienter ble ekskludert fra analyser grunnet «loss to follow-up».</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Ublindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja, karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Kun til pasienter med krefttyper nevnt i inklusjonskriterier.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Nei, se konklusjon.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Multisenterstudie. Relativt stor studiepopulasjon og lang behandlingsvarighet.</p> <p><b>Svakheter:</b> Ublindet, ikke-placebokontrollert. Enkelte av pasientene hadde brukt antikoagulantika utenfor studieprotokoll.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>
<b>Konklusjon</b>			
Ingen signifikant forskjell i mortalitet eller overlevelse. Ikke økt insidens av klinisk relevant blødning. Ingen forskjell i insidens av VTE.			
<b>Land</b>			
Italia, Nederland og 8 andre.			
<b>År data innsamling</b>			
2006 – 2009.			

<p><b>Referanse:</b> Zwicker JI, Liebman HA, Bauer KA, Caughey T, Campigotto F, Rosovsky R, <i>et al.</i> Prediction and prevention of thromboembolic events with enoxaparin in cancer patients with elevated tissue factor-bearing microparticles: a randomized-controlled phase II trial (the Microtec study). British journal of haematology. 2013;160(4):530-7.</p>		<p><b>Studiedesign:</b> RCT</p>	
		<p><b>Grade - kvalitet</b></p>	<p>Moderat ⊕⊕⊕</p>
<p><b>Formål</b></p> <p>Å undersøke effekten av enoksaparin som primærprofylakse mot VTE hos kreftpasienter som har forhøyede nivåer av TF-bærende mikropartikler (TFMP) i plasma.</p>	<p><b>Materiale og metode</b></p> <p><b>Rekruttering</b> Pasienter ble rekruttert fra 10 ulike studiesentre i USA.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inklusjon:</b> ≥18 år, histologisk bekreftet adenokarsinom i pankreas/ikke-småcellet lungekreft stadium III eller IV/kolorektal kreft stadium IV/tilbakefall av eller stadium IV ovariekreft/metastasert adenokarsinom i ventrikkel som ikke kan fjernes kirurgisk, forventet levetid &gt;6 mnd, ECOG ≤2, nøytrofile ≥1·0 × 109/l, platetall ≥100 × 109/l, normale leverprøver og kreatinin clearance ≥40 ml/min.</li> <li><b>Eksklusjon:</b> kjent hjernemetastase, VTE innen siste 5 år, tidligere blødning som resulterte i transfusjon eller sykehusinnleggelse innen siste 5 år, allergi mot hepariner, tidligere heparin-indusert trombocytopeni, forhøyet INR eller APTT, arvelig trombofili, disseminert intravaskulær koagulasjon eller fast antikoagulantika.</li> </ul> <p><b>Datagrunnlaget</b> 70 pasienter ble rekruttert og 66 inkludert i endemålsanalyse. 23 pasienter ble randomisert til enoksaparin, 11 til observasjonsgruppen med høy TFMP og 32 til lav TFMP. Ultralyd av underekstremiteter ble gjort ved baseline og ved 60 dager. Oppfølging mtp overlevelse hver 3 mnd.</p> <p><b>Endemål</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kumulativ insidens av VTE ved 2 mnd.</li> <li>Alvorlig blødning.</li> <li>Toksitet.</li> <li>Totaloverlevelse.</li> </ul> <p><b>Eksponeringsvariabler</b> Enoksaparin 40 mg daglig i 2 måneder, sammenlignet med to observasjonsgrupper: én med høye nivåer av TFMP og én gruppe med lave nivåer.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Se statistiske metoder.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> ITT-analyse. Kumulativ insidens av VTE: Fine og Gray regresjonsmodell ble brukt for å estimere HR. Statistisk signifikans var definert ved P &lt;0.05. Forskjeller i baseline karakteristikk ble analysert med tosidet Fisher exact test. Forskjeller mellom gruppene ble vurdert ved bruk av tosidet Kruskal Wallis test. Overlevelsesanalyse ble gjort ved bruk av Kaplan-Meier metoden og statistiske forskjeller vurdert ved bruk av log-rank test.</p>	<p><b>Resultater</b></p> <p>n = 66</p> <p>Kumulativ VTE-insidens etter 2 måneder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Høy TFMP + enoksaparin: 5,6 %</li> <li>Høy TFMP: 27,2 %</li> <li>Lav TFMP: 7,2 %</li> </ul> <p>Pasienter med høy TFMP randomisert til observasjon hadde 7 ganger høyere risiko for utvikling av VTE enn i enoksaparingruppen (HR 6.70, 95 % CI 1.03 – 43.17, Gray's test P = 0.06).</p> <p>Totaloverlevelse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Høy TFMP + enoksaparin: median overlevelse på 17,8 måneder.</li> <li>Høy TFMP: median overlevelse på 11,8 måneder (log rank test p = 0.58)</li> <li>Lav TFMP: median overlevelse på 17,2 måneder.</li> </ul> <p>Alvorlig blødning: kun 1 tilfelle (kontrollgruppe). Toksitet: Ingen øvrige uønskede hendelser.</p>	<p><b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b></p> <p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Formål?</b> Klart formulert.</li> <li><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ja, men randomisering og allokering er ikke beskrevet i detalj. Stratifisering for krefttype.</li> <li><b>Ble alle deltakere gjort rede for på slutten av studien?</b> Utført ITT-analyse. Alle randomiserte pasienter ble inkludert i analyse.</li> <li><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Ublindet.</li> <li><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja, karakteristikk ved baseline var velbalansert mellom gruppene.</li> <li><b>Ble gruppene behandlet likt med unntak av intervensjon?</b> Ja.</li> <li><b>Hva er resultatene?</b> Se resultater.</li> <li><b>Generaliserbarhet?</b> Begrenset til krefttyper nevnt under inklusjonskriterier.</li> <li><b>Ble alle endemål vurdert?</b> Ja.</li> <li><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Ja.</li> </ul> <p><b>Styrker:</b> Multisenterstudie. Screening for DVT ved baseline.</p> <p><b>Svakheter:</b> Ublindet. Liten studiepopulasjon. Studien var ikke planlagt til å ha styrke for å sammenligne kumulativ insidens mellom gruppene.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>
<p><b>Konklusjon</b></p> <p>Høyere kumulativ insidens av VTE i gruppen med høye nivåer av TFMP, enn i gruppen med lave nivåer. 80 % risikoreduksjon for utvikling av VTE i gruppen som fikk enoksaparin.</p>			
<p><b>Land</b></p> <p>USA.</p>			
<p><b>År data innsamling</b></p> <p>2009 – 2012.</p>			

## Vedlegg 4: Ekskluderte artikler

Ekskluderte artikler fra litteratursøk etter vurdering av fulltekst og artikler som var inkludert i studien fra Cochrane-gruppen, men som ble ekskludert fra denne systematiske oversikten.

Artikkel	Årsak til eksklusjon
Ades <i>et al</i> (140).	Ekskludert grunnet feil type intervensjon.
Campos-Cabrera <i>et al</i> (141).	Ikke tilgjengelig i fulltekst.
Chahinian <i>et al</i> (142).	Publisert før 2000.
Glynn <i>et al</i> (143).	Ekskludert grunnet feil type intervensjon.
Greiner <i>et al</i> (144).	Studiepopulasjon under 18 år.
Haas <i>et al</i> (145).	Analyse av undergruppe fra en større studie med feil type studiepopulasjon.
Lebeau <i>et al</i> (146).	Publisert før 2000.
Levine <i>et al</i> (147).	Publisert før 2000.
Lötsch <i>et al</i> (148).	Ekskludert grunnet feil type intervensjon.
Maurer <i>et al</i> (149).	Publisert før 2000.
Meyer <i>et al</i> (150).	Oppstart av behandling innen 8 uker etter kirurgi. Man kan ikke utelukke forlengelse av postoperativ profylakse, eller at gjennomgått kirurgi kan ha gitt økt risiko for VTE og blødning.
Mitchell <i>et al</i> (151).	Studiepopulasjon under 18 år.
Pegourie <i>et al</i> (152).	Ekskludert grunnet feil type studiedesign.
Perry <i>et al</i> (153).	Oppstart av behandling innen 4 uker etter kirurgi. Man kan ikke utelukke forlengelse av postoperativ profylakse, eller at

gjennomgått kirurgi kan ha gitt økt risiko for VTE og blødning.

Vadhan-Raj <i>et al</i> (154).	Ikke tilgjengelig i fulltekst.
Zacharski <i>et al</i> (155).	Publisert før 2000.
Zangari <i>et al</i> (156).	Ekkludert grunnet studiedesign og feil type endemål.
Zwicker <i>et al</i> (157).	Ekkludert grunnet feil type intervensjon.