

Baggrundsnotat

Behandling og sekundær profylakse efter venøs tromboemboli

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for antitrombotika under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af Medicinrådet	1. marts 2017	Version: 2.0 Offentliggjort: april 2017

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	2
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	7
6 Metode	7
7 Effekt og bivirkninger	9
8 Adhærens	14
9 Håndtering af lægemidlerne	15
10 Værdier og præferencer.....	18
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	20
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	22
13 Kriterier for igangsætning af behandling	22
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	23
15 Kriterier for skift af behandling	23
16 Behandlingsvarighed og kriterier for seponering af behandling.....	23
17 Algoritme.....	24
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	24
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	24
20 Referencer	25
21 Fagudvalgets sammensætning.....	29
22 Ændringslog	30
23 Bilagsoversigt.....	30

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

Kateterdirigeret trombolysebehandling (CDT) af iliofemoral DVT

- Overvej CDT med alteplase af iliofemoral DVT i underekstremiteterne, hvis symptomvarigheden er under 2 uger, og v. poplitea er åbentstående.

Trombolysebehandling hos patienter med akut massiv lungemboli (LE) og kredsløbspåvirkning (hypotension eller shock)

- Anvend trombolysebehandling med alteplase tidligst muligt efter indlæggelse af patienter med akut, massiv LE og kredsløbspåvirkning (hypotension eller shock).

Antikoagulerende behandling af VTE

- Anvend NOAK frem for warfarin.
- Af patientsikkerhedsmæssige årsager er det god praksis at anvende apixaban og rivaroxaban frem for dabigatran og edoxaban.
- Anvend warfarin til patienter med GFR < 15 ml/min.

Patienter med VTE og behov for sekundær profylakse

- Fortsæt behandlingen med det lægemiddel, som blev anvendt i den akutte fase.

Patienter med VTE og aktiv cancer

- Anvend et LMWH (dalteparin eller tinzaparin) frem for warfarin.

3 Forkortelser

DVT	Dyb venetrombose
GFR	Glomerulær filtrationsrate
INR	International normaliseret ratio
LE	Lungeemboli
LMWH	Lavmolekylært heparin
NOAK	Non-VKA orale antikoagulantia
PTS	Posttrombotisk syndrom
SPECT	Single proton emission CT-scanning
TTI	Tid i terapeutisk interval (mål for INR-variation)
VKA	Vitamin K-antagonister
VTE	Venøs tromboemboli
UFH	Ufraktioneret heparin

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) er akut opstået sygdom, der medfører betydelig øget risiko for mortalitet og senkomplikationer i form af posttrombotisk syndrom (PTS) og pulmonal hypertension. Venøs tromboemboli (VTE) er en samlet betegnelse for DVT og LE.

Andelen af patienter, som dør inden for de første 30 dage efter DVT og LE, er henholdsvis 3-5 % og 10-20 %. For både DVT og LE gælder, at ca. 20 % af patienterne dør inden for det første år. Risikoen for fornyet VTE er ca. 30 % inden for 10 år (1;2).

Manifestationen af VTE afhænger i nogen grad af den udløsende faktor. Således får gravide typisk venstresidig iliofemoral DVT, mens VTE som følge af en langvarig flyrejse oftest medfører crural DVT (distal DVT). Ved recidiv får patienter typisk den samme manifestation af sygdommen. Det betyder, at patienter, der har haft DVT, oftest får DVT igen, mens patienter med LE oftest får LE igen (3).

DVT kan være forbundet med udvikling af senkomplikationer i form af posttrombotisk syndrom, der optræder hos 20-50 % af patienterne inden for de første 10 år. En anden senkomplikation er pulmonal hypertension. Dette ses i symptomatisk form hos 4 % og i asymptomatisk form hos 9 % af patienterne med LE inden for de første 10 år (4).

4.2 Patientgrundlag

Den gennemsnitlige incidens af venøs trombose i den danske befolkning er ca. 1-2 tilfælde/1.000 indbyggere pr. år.

Ifølge tal fra Landspatientregisteret er incidensen af førstegangsinlæggelser med VTE i Danmark steget fra 5.787 i 2006 til 7.581 i 2015. Forklaringen er, at flere patienter diagnosticeres med LE, mens antallet af patienter, som indlægges med DVT, har været konstant. Årsagen til stigningen i LE skal formentlig findes i et øget antal tilfældige fund i forbindelse med udredning af anden sygdom (incidental LE).

4.3 Risikofaktorer for VTE

Der findes talrige risikofaktorer for VTE. Risikofaktorerne kan inddeles på flere måder, fx efter hvorvidt de er temporære eller permanente, eller hvorvidt de udgør en let, moderat eller høj risiko for patienten.

Bilag 1 giver en oversigt over risikofaktorer for udvikling af VTE.

4.4 Diagnostik

Ved både LE og DVT kan symptomerne være diffuse, og en række andre kliniske tilstande kan have lignende symptomatologi. Det afgørende for diagnostikken er derfor at få den kliniske mistanke om tilstedeværelse af venøs tromboembolisk sygdom.

For LE patienten ses ofte uforklarlig dyspnø og/eller synkope, hypoksi, sinustakykardi, brystsmærter og/eller hæmoptyse.

DVT-patienten præsenterer sig typisk med énsidig hævelse af en underekstremitet med ømhed langs de dybe vener, og ofte forudgået af immobilisering eller anden konkurrerende sygdom (ofte cancer).

Kliniske scoringssystemer kan være en hjælp til at vurdere sandsynligheden for VTE. Fx kan Wells-score for hhv. LE og DVT anvendes til at vurdere prætest sandsynligheden for VTE inden videre diagnostisk udredning (se bilag 2).

For DVT patienterne kan den videre udredning dreje sig om bestemmelse af D-dimer og/eller ultralydsundersøgelse af ekstremiteterne. For LE-patienten kan en kombination af EKG, blodtryk/puls, klinisk biokemiske analyser (D-dimer, Troponin/proBNP) samt billeddiagnostiske undersøgelser (ultralydsundersøgelser af underekstremiteter, ekkokardiografi, CT-skanning af thorax og lungeskintigrafi) være indiceret. Den diagnostiske algoritme tilrettelægges primært efter graden af kredsløbspåvirkning, mhp. om der er tale om: 1. Patienter mistænkt med LE med shock eller hypotension eller 2. Patienter mistænkt med LE uden shock eller hypotension. Ved akut LE bør man anvende det prognostiske redskab "PESI-score" (pulmonary embolism severity index), som risikostratificerer LE patienter baseret på mortalitet indenfor 30 dage (se bilag 3).

Se den diagnostiske udredningsstrategi ved mistanke om VTE i bilag 4.

En normal værdi af D-dimer anvendes til at afkræfte mistanken om VTE, hvis der er en lav-moderat klinisk sandsynlighed, idet den negative prædiktive værdi da er ≥ 98 %. Ved høj klinisk sandsynlighed for VTE er den negative prædiktive værdi af D-dimer utilstrækkelig til sikkert at udelukke VTE.

D-dimer stiger med alderen. Flere studier har vist, at man ved aldersjustering af D-dimer kan opnå højere diagnostisk værdi og korrekt afkræfte mistanke om VTE hos et større antal patienter. Ved aldersjustering af D-dimer er tærskelværdien for patienter over 50 år patientens alder/100. Dvs. testen er negativ, hvis en 70-årig har D-dimer $< 0,7$ mg/l (5-7).

VTE diagnosen stilles ultimativt ved billeddiagnostisk undersøgelse:

DVT: Ultralydsscanning, dupleksscanning eller flebografi

LE: Spiral CT-scanning, SPECT-scanning eller perfusions-ventilationsscintigrafi.

4.5 Behandlingsmodaliteter

Farmakologiske behandlingsmuligheder er primært antikoagulerende behandling og herudover trombolyselbehandling (kateterdirigeret trombolyselbehandling ved DVT og systemisk trombolyselbehandling i forbindelse med hypotension eller shock ved LE). Både antikoagulerende behandling og trombolyselbehandling er omfattet i indeværende baggrundsnotat.

Acetylsalicylsyre er tidligere fundet mindre effektivt end NOAK og warfarin til at reducere risikoen for recidiv VTE, og vurderes derfor ikke i baggrundsnotatet. Hos patienter med idiopatisk VTE, som ønsker at stoppe behandlingen med NOAK eller warfarin, foreslår CHEST-guidelines, at man kan overveje behandling med lavdosis acetylsalicylsyre. Det gælder selvsagt, hvis der i forvejen er anden god indikation for behandlingen (8).

Baggrundsnotatet omhandler udelukkende den farmakologiske behandling af VTE. Anvendelse af andre behandlingsmuligheder, herunder kompressionsstrømper som led i behandling af DVT, omtales derfor ikke.

Bilag 4 viser flow-diagram for behandlingsstrategi ved VTE.

4.6 Risikofaktorer for recidiv af VTE

Recidivhyppigheden af VTE ved ophør med antikoagulant behandling efter 3-6 måneders behandling er ganske høj, skønsmæssig 15 % det første år efter behandlingsophør og ca. 30 % efter 10 år (8;9).

Tabellen nedenfor viser en oversigt over patienter med henholdsvis temporær og permanent høj recidivrisiko. Høj recidivrisiko indikerer fortsat antikoagulant behandling.

Temporær høj recidivrisiko	Permanent høj recidivrisiko
Graviditet og til 6 uger post partum	Svær trombofili: Antitrombinmangel Protein C-mangel Protein S-mangel Homozygot faktor V Leiden
3-5 uger efter større kirurgi eller traume	Kronisk antifosfolipid syndrom (APA)
Aktiv cancer; særlig høj risiko under kemoterapi	Paroksyttisk nocturn hæmoglobinuri (PNH)
Temporær forekomst af antifosfolipid antistoffer	Vena cava inferior atresi
Vena cavafilter øger risikoen for DVT	Symptomer på posttrombotisk syndrom (PTS)
Temporær immobilisation	Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (CTEPH)
	Permanent immobilisation

Hos patienter med ikke-høj eller ukendt recidivrisiko tages efter 3 måneders behandling stilling til, om patienten skal fortsætte med sekundær tromboseprofylakse. Patienter, der har haft udbredt VTE, kan være kandidater til langvarig, evt. livslang AK-behandling. Inden eventuel seponering af AK-behandling hos disse patienter bør det overvejes, om der skal foretages undersøgelse for resttrombose efter DVT og udredning for persisterende perfusionsdefekter samt kardiell belastning (ekkokardiografi) efter LE, dels fordi resttrombose er forbundet med øget recidivrisiko (10;11), men også for at have et sammenligningsgrundlag ved mistanke om ny VTE.

Patienter, som har haft mindre udbredt VTE og er symptomfri ved 3-mdrs kontrollen, kan ophøre med AK-behandling, hvis de ikke tilhører gruppen af patienter med høj recidivrisiko (jf. tabellen ovenfor). Behandling i yderligere 3 måneder medfører ikke lavere recidivrisiko (12-14). Undersøgelse af D-dimer fire uger efter ophør med AK-behandling kan supplere risikovurderingen hos de patienter, hvor klinikken er uklar. Hvis D-dimer er forhøjet, har patienten 2-3 gange højere recidivrisiko end patienter med normal D-dimer (15), og det anbefales da at genoptage antikoagulant behandling som sekundær tromboseprofylakse. Det anbefales at anvende aldersjusteret cut-off værdier for D-dimer ved denne vurdering (se <http://nbv.cardio.dk/lungeemboli>).

Det skal bemærkes, at patienter med normal aldersjusteret D-dimer ikke kan karakteriseres som en egentlig lavrisikogruppe, da incidensen af recidiv af VTE er ca. 5 % det første år efter ophør med AK-behandling (16;17). Andre væsentlige risikofaktorer for recidiv er mandligt køn og forskellige kombinationer af risikofaktorer nævnt i bilag 1. Lav recidivrisiko ses efter VTE, som skyldes temporære risikofaktorer (fx kirurgi/traume, temporær immobilisation, P-pillebrug), når behandlingen udstrækkes, til den temporære risiko er overstået.

Der findes forskellige scoringssystemer til vurdering af recidivrisikoen, fx HERDOO2, Vienna prediction score og DASH score. De er dog alle baseret på forholdsvis små patientpopulationer, og den prognostiske værdi er relativt beskeden (18). Det er vigtigt at være opmærksom på, at man ved udarbejdelse af scoringssystemerne har ekskluderet patienter med høj recidivrisiko (tabel 1), da disse patienter ikke fik seponeret AK-behandling. Endegyldige anbefalinger, som klart definerer de forskellige risikogrupper og behandlingsstrategierne for disse, mangler.

4.7 Senfølger efter VTE

PTS er en komplikation, der ofte ses efter DVT, og som skyldes vedvarende kompromitteret venøst afløb (obstruktion og/eller insufficiens). PTS behandles med antikoagulantia med henblik på at undgå recidiv af DVT og dermed forværring af PTS. Yderligere information herom findes i bilag 4.

Pulmonal hypertension ses som komplikation efter LE hos 1-10 % af patienterne. Diagnosen kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension stilles ved påvisning af middel pulmonaltryk ≥ 25 mmHg med pulmonalt arterielt indkilingstryk ≤ 15 mmHg + mindst en segmentær eller større perfusionsdefekt påvist ved perfusionscintigrafi eller pulmonal CT-angiografi. Behandlingen heraf falder uden for denne vejlednings rammer.

4.8 Særlige patientpopulationer og indikation for behandling

På baggrund af begrænset evidens har RADS valgt ikke at foretage en systematisk evidensgennemgang for følgende patientpopulationer. Der henvises i stedet til god klinisk praksis iht. de nationale behandlingsvejledninger på området.

Ældre patienter

Risikoen for både trombose og blødning stiger med alderen. Samtidigt ses tiltagende komorbiditet og deraf risiko for polyfarmaci, som kan have betydning for valget af AK-behandling ved VTE. Risikoen for tilbagevendende VTE og komplicerende blødning øges med alderen, uanset hvilken AK-behandling der vælges, og alder er ikke et kriterium for at fravælge NOAK-behandling.

Gravide

VTE under graviditet behandles overvejende med vægtjusteret dosering af LMWH. Se rapport "Tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum" på www.dsth.dk.

Hæmatologisk cancer

Hæmatologiske kræftsygdomme er forbundet med en øget risiko for VTE, også selv om sygdommene i sig selv kan inducere trombopeni. Praksis er at behandle med LMWH, dog med dosisreduktion svarende til graden af eventuel trombocytopeni efter samme principper som ved solide tumorer. Se rapport om cancerassocieret trombose på www.dsth.dk.

Distal DVT

Patienter med klare kliniske symptomer og tilstedeværelse af risikofaktorer for progression behandles. Dvs. positiv D-dimer (hvor anden årsag til forhøjelse kan udelukkes); udtalt trombeudbredelse; tromber, der ikke er udløst af reversible risikofaktorer; aktiv cancer; tidligere VTE; immobilisation. Dette under hensyntagen til patientens risiko for blødning. Valg af antikoagulantia og varighed af behandling følger her samme principper som behandling af proksimal DVT.

Incidentiel VTE

Incidentiel VTE defineres som tilfældigt fundne tilfælde af VTE ved objektive undersøgelser, der ikke er udført på klinisk mistanke om VTE. Der findes ingen randomiserede undersøgelser om behandling af incidentiel VTE. Nationale og internationale retningslinjer anbefaler at behandle incidentiel VTE på samme måde som symptomatisk VTE. Se CAT-rapporten på www.dsth.dk.

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler:

Vitamin K-antagonister (VKA)

B01AA03 warfarin

Lavmolekylære hepariner (LMWH)

B01AB04 dalteparin

B01AB05 enoxaparin

B01AB10 tinzaparin

Fibrinolysemidler

B01AD02 alteplase

Non-VKA orale antikoagulantia (NOAK)

B01AE07 dabigatranetexilat (dabigatran)

B01AF07 apixaban

B01AX06 rivaroxaban

B01AF03 edoxaban

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

1. Skal patienter med akut iliofemoral DVT behandles med kateterdirigeret trombolyselbehandling (med alteplase)?
2. Skal patienter med akut massiv LE og kredsløbspåvirkning (shock eller hypotension) trombolyselbehandles med alteplase?
3. Hvilke antikoagulantia skal foretrakkes hos patienter med akut VTE (hvor trombolyselbehandling ikke er indiceret)?
4. Hvilke antikoagulantia skal foretrakkes hos patienter, hvor der er behov for sekundær profylakse?
5. Hvilke antikoagulantia skal foretrakkes hos patienter med akut VTE og aktiv cancer?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

1. Skal patienter med akut iliofemoral DVT behandles med kateterdirigeret trombolyselbehandling (med alteplase)?

P: Patienter med akut iliofemoral DVT

I: Kateterdirigeret trombolyselbehandling med alteplase + LMWH efterfulgt af warfarin

C: LMWH efterfulgt af warfarin

O: Posttrombotisk syndrom (PTS)

2. Skal patienter med akut, massiv LE og kredsløbspåvirkning (hypotension eller shock) trombolyselbehandles med alteplase?

P: Patienter med akut LE med hjertesvigt

I: Trombolyselbehandling med alteplase + heparin

C: Heparin

O: Mortalitet, LE, større blødning (≤ 3 mdr)

3. Hvilke antikoagulantia skal foretrækkes hos patienter med akut VTE (hvor trombolysebehandling ikke er indiceret)?

P: Patienter med akut VTE (proximal DVT eller LE)

I:

Dabigatran 150 mg x 2 (initialt LMWH i mindst 5 dage)

Apixaban 5 mg x 2 (initialt 10 mg x 2 i 7 dage)

Rivaroxaban 20 mg x 1 (initialt 15 mg x 2 i 21 dage)

Edoxaban 60 mg x 1 (initialt LMWH i mindst 5 dage)

Initialt LMWH + warfarin (individuel dosering til INR 2-3)

C: Som I

O: VTE (symptomatisk DVT eller LE), større blødning

4. Hvilke antikoagulantia skal foretrækkes hos patienter, hvor der er behov for sekundær profylakse?

P: Patienter som er færdigbehandlet for akut VTE (min. 3 mdr.)

I:

Dabigatran 150 mg x 2

Apixaban 5 mg x 2 eller 2,5 mg x 2

Rivaroxaban 20 mg x 1

Edoxaban 60 mg x 1

Warfarin (individuel dosering til INR 2-3)

C: Som I

O:

VTE (symptomatisk DVT eller LE), større blødning

5. Hvilke antikoagulantia skal foretrækkes hos patienter med akut VTE og aktiv cancer?

P: Patienter med akut VTE og aktiv cancer

I: LMWH (dalteparin, enoxaparin, tinzaparin), warfarin

C: Som I

O: VTE (symptomatisk DVT eller LE), større blødning

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

Der er gennemført følgende systematiske litteratursøgninger i PubMed og Cochrane:

For de to kliniske spørgsmål vedr. trombolysebehandling er der udført en samlet systematisk litteratursøgning efter RCT eller metaanalyser uden nedre datogrænse, da søgningen resulterede i et begrænset antal hits.

For de kliniske spørgsmål vedr. antikoagulantia til behandling af akut VTE er gennemført en systematisk litteratursøgning efter metaanalyser publiceret inden for de seneste 5 år, hvor alle de 4 tilgængelige NOAK indgår. Der er ikke søgt specifikt efter RCTs, fordi de primære RCTs på området er velkendte i fagudvalget.

For de kliniske spørgsmål vedr. behandling af patienter med cancer er der gennemført en systematisk litteratursøgning efter RCTs og evt. metaanalyser publiceret fra år 2000 og frem.

Se information om databaser, tidsperiode, søgestreng mv. i *bilag 6*.

7 Effekt og bivirkninger

7.1 Behandling af akut iliofemoral dyb venetrombose (DVT)

Baggrund

Proximal DVT i underekstremiteterne fører ofte til udvikling af posttrombotisk syndrom (PTS), især hvis trombosen omfatter det iliofemorale segment. Med kateterdirigeret trombolyselbehandling (CDT) er det muligt at opløse tromben og undgå PTS hos flertallet af patienter, hvis behandlingen gives inden for 1-2 uger efter symptomernes opståen. Efter CDT af iliofemoral DVT findes ofte iliacastenoser, som kan behandles med ballondilatation (PTA) og eventuelt indsættelse af stent. Fordelen ved CDT frem for systemisk trombolysel er en langt lavere risiko for blødningskomplikationer, da der ved CDT anvendes en lavere dosis af plasminogenaktivator. Der er udviklet forskellige farmakomekaniske metoder til fremskyndelse af trombenedbrydningen, og derfor er alle studier på området langt fra direkte sammenlignelige.

Studier

Der findes en række mindre studier med forskellige studiedesign, der tyder på, at CDT reducerer risikoen for PTS, men der er anvendt forskellige farmakomekaniske metoder, og PTA samt stentimplantation er foretaget i forskelligt omfang.

I litteratursøgningen blev der kun fundet et enkelt RCT, CaVenT-studiet (19), som opfylder PICO-kriterierne. I dette studie blev 209 patienter med objektivt verificeret iliofemoral DVT (varighed <21 dage) randomiseret til CDT med alteplase og antikoagulant behandling eller antikoagulerende behandling alene (initial LMWH efterfulgt af warfarin). Efter 2 år var der data tilgængelige for de 189 patienter. Blandt disse sås PTS hos 41,1 % i CDT-gruppen mod 55,6 % i kontrolgruppen. NNT = 7 (CI: 4-502), hvilket var netop statistisk signifikant (moderat evidenskvalitet jf. GRADE-metoden pga. upræcist estimat). Efter 5 års opfølgning var forskellen mellem gruppen øget til hhv. 43 % og 71 % svarende til NNT = 4 (2-7) baseret på data fra 176 af de oprindelige 209 patienter (moderat evidenskvalitet pga. risiko for bias) (20).

En større RCT (ATTRACT studiet, NCT00790335) med 700 patienter er nyligt afsluttet. Resultaterne foreligger endnu ikke, men forventes publiceret primo 2017.

Delkonklusion

- Der er evidens af moderat kvalitet for, at kateterdirigeret trombolyselbehandling med alteplase i tillæg til antikoagulerende behandling nedsætter risikoen for udvikling af PTS ift. antikoagulerende behandling alene.

7.2 Trombolyselbehandling af patienter med akut, massiv LE med kredsløbspåvirkning (hypotension eller shock)

Der er i løbet af de sidste 50 år foretaget talrige studier af trombolyselbehandling af LE med forskellige fibrinolytiske midler. Der er dog kun få randomiserede studier gennemført med alteplase, som er det eneste lægemiddel, som er godkendt til denne indikation i Danmark, og som dermed opfylder PICO-kriterierne for denne vejledning.

De øvrige studier, fx et nyligt større studie med tenecteplase, har dog givet indsigt i blødningsrisikoen ved trombolyselbehandling generelt, og det har ført til, at man i flere internationale guidelines kun anbefaler trombolyselbehandling ved massiv LE med kredsløbskollaps og ikke generelt ved submassiv LE. Submassiv LE er karakteriseret ved dysfunktion af højre ventrikel, men bevaret normalt blodtryk. Ved svær dysfunktion af højre ventrikel (Ekko: højre ventrikel >venstre; EKG: udvikling af højresidigt grenblok eller anteroseptale ændringer i ST; biokemiske tegn på belastning: stigning i N-terminal pro-BNP; biokemiske tegn på myokardienekrose: stigning i troponin T eller I) anbefaler flere

internationale guidelines, at trombolyselbehandling kan overvejes, ligesom trombolyselbehandling vil være indiceret, hvis patienten bliver hypotensiv. Ved submassiv LE gives således ikke rutinemæssigt trombolyselbehandling, men behandlingen skal overvejes hos patienter med lav risiko for blødningskomplikationer ved tegn på svær dysfunktion af højre ventrikel og myokardienekrose eller udvikling af hæmodynamisk ustabilitet. Ved let til moderat påvirkning af højre ventrikel er trombolyselbehandling ikke indiceret (41,42).

Der blev i litteratursøgningen fundet 4 RCT, hvor man har anvendt alteplase med tillæg af heparin til behandling af LE. I alle studier blev heparin anvendt som komparator (21-24). Studierne af Delta-Volta (21) og Goldhaber (23) inkluderer imidlertid ikke den relevante patientpopulation iht. PICO, og er derfor ekskluderet.

I de to tilbageværende studier inkluderede man hhv. 72 og 256 patienter med LE og højresidig ventrikulær dysfunktion. Opfølgningstiden i studiet med de 256 patienter var 1 måned (24) mod 6 måneder i studiet med de 72 patienter (22). Resultaterne er derfor ikke samlet i en metaanalyse. Trombolyselbehandling reducerede i begge studier antallet af dødsfald i forhold til behandling med heparin alene svarende til NNT ca. 7 (CI: 5-14) ved både 1 og 6 måneders opfølgning (høj evidens kvalitet). Der var ingen forskel ift. tilbagevendende LE eller større blødning (22;24).

Delkonklusion

- Der er evidens af høj kvalitet for, at trombolyselbehandling af LE med alteplase i tillæg til heparin hos patienter med massiv LE og kredsløbspåvirkning (hypotension eller shock) reducerer mortaliteten ift. heparin alene.
- Der blev ikke fundet forskel mellem de to behandlinger i forhold til tilbagevendende LE eller større blødning.

7.3 Behandling af akut venøs tromboemboli (VTE)

Afsnittet omhandler behandling med NOAK eller warfarin af billeddiagnostisk verificeret proximal DVT og LE, hvor trombolyselbehandling ikke er indiceret.

NOAK vs. warfarin

Der er aktuelt fire NOAK på det danske marked, som alle er sammenlignet med warfarin ved behandling af VTE. Se studieoversigten nedenfor.

Tabel 7.3.1. Studiekarakteristika

Studie	Design	N	Initial beh. med LMWH	Uprov. VTE/ Cancer/ Index LE^	Intervention	Comparator	Behandlingsvarighed
AMPLIFY	Dobbelt blindet	5.395	Nej	89,8 % 2,5 % 25,2 %	Apixaban 10 mg x 2 i 7 dage, derpå Apixaban 5 mg x 2	Warfarin TTI 61 %	6 mdr
RE-COVER I	Dobbelt blindet	2.564	Ja	Ikke oplyst 5,0 % 21,2 %	Initial LMWH i 5 dage, derpå Dabigatran 150 mg x 2	warfarin TTI 60 %	6 mdr
RE-COVER II	Dobbelt blindet	2.589	Ja	Ikke oplyst 3,9 % 23,3 %	Initialt LMWH i 5 dage, derpå Dabigatran 150 mg x 2	warfarin TTI 57 %	6 mdr

Hokusai VTE	Dobbelt blindet	8.240	Ja	65,9 % 9,2 % 30,1 %	Initial LMWH i 5 dage, derpå Edoxaban 60 mg x 1	Warfarin TTI 64 %	12 mdr
EINSTEIN DVT	Ublindet	3.449	Nej	60,9 % 6,8 % 0,7 %	Rivaroxaban 15 mg x 2 i 21 dage, herefter Rivaroxaban 20 mg x 1	VKA TTI 58 %	3, 6 el. 12 mdr
EINSTEIN PE	Ublindet	4.832	Nej	64,7 % [#] 4,7 % 100 %	Rivaroxaban 15 mg x 2 i 21 dage, herefter Rivaroxaban 20 mg x 1	VKA TTI 63 %	3, 6 el. 12 mdr

* 110 mg x 2 for personer over 75 år.

^ Hhv. Uprovokeret VTE, aktiv cancer og indeksepisode med PE i NOAK-populationen.

Kun Uprovokeret LE.

Der blev ikke fundet forskel i effekten af warfarin og de enkelte NOAK mht. hyppigheden af recidiver af VTE. Evidenskvaliteten vurderes for alle NOAK at være af moderat kvalitet. Der er nedgraderet for "imprecision" (se evidensprofiler bilag 7). Mht. større blødning blev der for apixaban og rivaroxaban fundet færre tilfælde af større blødninger sammenlignet med warfarin svarende til NNH = 77 (CI: 67-125) for apixaban (høj evidenskvalitet) og 125 (CI: 91-333) for rivaroxaban (moderat evidenskvalitet pga. upræcist estimat). Der er ikke nedgraderet på "indirectness", selv om warfarinbehandlingen var suboptimal i studierne (57-66 %).

Delkonklusion

- Der er evidens af moderat kvalitet for, at VKA og NOAK er ligeværdige behandlingsvalg mht. risiko for recidiv af VTE. Med hensyn til blødning findes evidens af hhv. høj og moderat kvalitet for, at apixaban og rivaroxaban medfører en lavere risiko for "større blødning" end warfarin.

NOAK vs. NOAK

I litteratursøgningen blev der søgt efter netværksmetaanalyser, hvor alle fire NOAK indgår. Samtlige netværksmetaanalyser inkluderede de samme seks fase-3 studier jf. tabellen ovenfor.

Den indirekte sammenligning af de fire NOAK via netværksmetaanalyserne har dog flere principielle udfordringer, som iht. GRADE vil medføre, at evidensen vil skulle nedgraderes. Indirekte evidens betragtes som observationelle data, hvorfor evidensniveauet starter på lav - meget lav kvalitet.

Studiepopulationerne er i studierne ligeledes forskellige mht. kønsfordeling, andel af provokeret/uprovokeret VTE, fordeling af DVT/LE, samt frekvensen af cancerpatienter. I studiet med edoxaban var der således flere patienter med cancer og patienter, som havde en indeksepisode med LE, sammenlignet med studierne af de øvrige lægemidler. I studiet med apixaban var der langt flere patienter med uprovokeret VTE end i de øvrige studier.

Tid i Terapeutisk Interval (TTI) for warfarin varierede i studierne fra 57-64 % (jf. tabel), hvilket generelt er under det optimale niveau (TTI > 70 %).

Indledning af behandling er forskellig i fase 3 studierne. Alle anvender et princip om en teoretisk højere grad af antikoagulation i den initiale fase for senere at gå over i en fast dosering, som følges indtil behandlingsafslutning. Principperne er dog forskellige for de fire NOAK. To studier indleder med LMWH og de øvrige to med en høj initieringsdosis af NOAK. Der er ikke foretaget biokemiske analyser til estimering af graden af koagulationshæmning i de

forskellige faser af doseringen. Med hensyn til klinisk relevant blødning, er det i studierne ikke angivet, om blødning primært forekommer i den højt doserede startfase, eller under den efterfølgende vedligeholdelsesbehandling.

Delkonklusion

- Der er en række forskelle mellem studierne, hvor de enkelte NOAK er sammenlignet med warfarin. Der er derfor ikke tilstrækkeligt evidensgrundlag til at kunne fremhæve et NOAK frem for et andet på baggrund af effekt og bivirkninger.

7.4 Valg af antikoagulantia til sekundær profylakse

Litteratursøgningen identificerede fire studier omhandlende sekundær profylakse efter VTE (25). Der er tale om patienter fra de i afsnit 7.3 omtalte studier, som efter klinisk vurdering blev randomiseret til fortsat behandling med NOAK eller placebo. Apixaban og rivaroxaban er i studierne begge sammenlignet over for placebo. Dabigatran er sammenlignet overfor både placebo og warfarin. Der er ikke fundet studier vedrørende sekundær profylakse med edoxaban.

Dabigatran vs. warfarin

I RE-MEDY-studiet fik patienterne 18 måneders fortsat behandling med dabigatran 150 mg x 2 eller warfarin efter min. 3 måneders initial behandling (26). Dabigatran og warfarin (TTI 65 %) var ligeværdige (non-inferiority) i forhold til at forebygge en ny VTE, og uden en signifikant forskel på hyppigheden af større blødninger (moderat evidenskvalitet). Evidensprofiler fremgår af bilag 7.

Dabigatran, apixaban eller rivaroxaban vs. placebo

I RE-SONATE blev patienterne randomiseret til dabigatran eller placebo i 12 måneder efter min. 3 måneders initial behandling (26). Her var der signifikant færre VTE (0,4 % vs. 5,4 %, NNT= 20 (CI: 19-25) ved 12 måneders behandling sammenlignet med placebo (høj evidenskvalitet). Der var ingen forskel i større blødning (lav evidenskvalitet).

I AMPLIFY-EXT blev patienter, som tidligere var behandlet for akut VTE i 6 eller 12 måneder, randomiseret til fortsat antikoagulerende behandling med apixaban (2,5 eller 5 mg x 2) eller placebo i 12 måneder (27). Begge doser medførte signifikant færre tilfælde af VTE end placebo (1,7 % vs. 1,7 vs. 8,8 %, NNT = 14 (CI: 13-16) ved 12 måneders behandling (høj evidenskvalitet). Der var ikke flere tilfælde af større blødning ved behandling med apixaban (henholdsvis 2,5 mg og 5 mg x 2 dagligt) sammenlignet med placebo (moderat evidenskvalitet).

I EINSTEN EXT blev patienter tilsvarende randomiseret til rivaroxaban 20 mg eller placebo i 6 måneder (28). Igen var der signifikant færre tilfælde af VTE (1,3 % vs. 7,1 %, NNT= 18 (CI: 16-24) ved 6 måneders behandling sammenlignet med placebo (høj evidenskvalitet). Der var ingen signifikant forskel i større blødning, men estimatet var så upræcist (RR 8,88; CI: 0,48-164,57), at det gav anledning til at nedgradere evidensen med to niveauer (lav evidenskvalitet) (25).

Delkonklusion

- Der er evidens af høj kvalitet for en effekt af sekundær profylakse med warfarin, dabigatran, rivaroxaban eller apixaban (både 2,5 og 5 mg x 2) sammenlignet med placebo til forebyggelse af recidiv VTE.
- Der er evidens af lav til moderat kvalitet for, at sekundær profylakse med dabigatran, rivaroxaban eller apixaban ikke medfører flere tilfælde af større blødning end placebo.
- Der er ikke studier med sekundær profylakse af edoxaban, men ud fra Hokusai-studiet af den akutte behandling op til 12 måneder finder RADS det rimeligt at antage, at effekt

og blødningsrisikoen i forbindelse med langtidsbehandling er på niveau med de øvrige NOAK.

7.5.Valg af antikoagulantia hos patienter med akut VTE og aktiv cancer?

Baggrund

I the Scandinavian Cancer and Thrombosis cohort er cancer den hyppigste provokerende faktor for VTE. Således sås cancer hos 18.9 % alle patienter med VTE tilfælde. Trods behandling ses PTS hos 60-70 % 5 år efter en proksimal DVT. Efter en crusvenetrombose ses PTS hos 30-40 % (29).

Det følgende afsnit omhandler cancerpatienter med solide tumorer (ikke-hæmatologisk) og akut VTE.

Patienter med solide tumorer anses for at have aktiv cancer ved:

- Nydiagnosticeret cancer
- Intraktable tumorer
- Ikke radikalt opererede tumorer
- Metastaserende cancer
- Recidiv af canceren
- Pågående antineoplastisk behandling.

Behandling af VTE hos cancerpatienter er behæftet med særlige problemer, som har betydning for valg af antikoagulantia. Cancerpatienterne har en øget recidiv- og blødningsrisiko under peroral AK-behandling (30). Endvidere er styring af warfarinbehandling med INR vanskelig pga. øget komorbiditet, multifarmakologisk behandling med potentielle interaktionsproblemer, perioder med invasive indgreb med behov for pausering af AK-behandlingen samt kemoterapi med risiko for trombocytopeni og gastrointestinale læsioner (31).

Studier

Der er via et Cochranereview identificeret fire RCT, hvor man har sammenlignet recidivrisikoen for VTE hos cancerpatienter behandlet med LMWH eller VKA (31). Derudover har vi identificeret ét nyere RCT publiceret efter Cochranereviewet (32). Studiekarakteristika fremgår af tabellen nedenfor. På trods af, at studierne ikke var dobbeltblindede, finder RADS, at studierne generelt havde lav risiko for bias ift. de valgte outcome (se biasvurdering i bilag 8).

Studiekarakteristika

Studie	Akronym	Design	Intervention	Comparator (TTI)	Behandlingsvarighed	Opfølgning
Meyer 2002 (33)	CANTHANOX	Ublindet RCT	Enoxaparin 1,5 mg/kg x 1	VKA (41 %)	3 mdr	6 mdr
Lee 2003 (34)	CLOT	Ublindet RCT	Dalteparin 200 (150) IE/kg x 1	VKA (46 %)	6 mdr	6 mdr
Deitcher 2006 (35)	ONCENOX	Ublindet RCT	Enoxaparin 1-1,5 mg/kg x 1	VKA (TTI ikke oplyst)	6 mdr	12 mdr
Hull 2006 (36)	LITE	Ublindet RCT	Tinzaparin 175 IE/kg x 1	VKA (TTI ikke oplyst)	3 mdr	12 mdr
Lee 2015 (32)	CATCH	Ublindet RCT	Tinzaparin 175 IE/kg x 1	VKA (47 %)	6 mdr	7 mdr

Effekt på recidiv VTE

Der er udført en metaanalyse af de fem studier (se bilag 8). Metaanalysen viste, at behandling med LMWH medførte signifikant og klinisk relevant færre tilfælde af recidiv-VTE sammenlignet med VKA; NNT=20 (CI: 14-50) (høj evidenskvalitet).

Dokumentation for effekten af LMWH sammenlignet med warfarin var generelt bedst for dalteparin; NNT 13 (CI: 8-33) (moderat evidenskvalitet), efterfulgt af tinzaparin; NNT 25 (CI: 13-100) (moderat evidenskvalitet). Effekten af enoxaparin adskilte sig ikke tydeligt fra warfarin (lav evidenskvalitet), da der var tale om meget små studier og få events, og som følge deraf brede konfidensintervaller (se endvidere bilag 8).

Effekten af LMWH er sammenlignet med en peroral VKA behandling med en gennemsnitlig TTI på knapt 50 % i alle studierne, og det er således uklart, om en VKA behandling i terapeutisk niveau i de anbefalede TTI >70 % ville være ligeværdig eller evt. bedre end LMWH. Erfaringsmæssigt er det dog en udfordring i den kliniske hverdag at holde cancerpatienters INR i terapeutisk niveau. Samtidig er der hyppigt behov for, at cancerpatienter holder kortvarig pause grundet invasive procedurer (30;37).

De særligt cancer-relaterede problemer gør det vanskeligt at gennemføre en VKA-behandling af høj kvalitet. Anvendelse af vægtbaseret subkutant injiceret LMWH indebærer ikke samme problemer som VKA, og kan gives i fast daglig dosis med en effekt, der er uafhængig af anden medicinering, fødeindtagelse samt intravenøs adgang. Behandlingen er desuden lettere at styre i forbindelse med behov for invasive procedurer.

Større blødningsepisoder

Der var et sammenligneligt antal blødningskomplikationer ved behandling med LMWH og VKA, men der var dog meget få større blødningskomplikationer i de inkluderede studier (moderat evidenskvalitet).

NOAK

Der foreligger endnu ikke studier, der dokumenterer effekt og sikkerhed ved anvendelse af NOAK hos cancerpatienter. En metaanalyse af en subgruppe på 759 cancerpatienter fra RCT's med i alt 19.060 patienter indikerede, at NOAK var mindst lige så effektivt og sikkert som VKA (forudgået af initial LMWH) (38). Der er endnu ikke publiceret studier, der sammenligner NOAK med LMWH-behandling hos cancerpatienter, men flere er undervejs (*Clinicaltrials.gov* NCT02585713, NCT02464969, NCT02744092, NCT02742623, NCT02583191). Farmakokinetikken af NOAK under kemoterapi (og deraf følgende kvalme, ventrikelretention, obstipation, diarre eller opkast) er ukendt og formentlig meget variabel.

Indtil resultater fra de pågående studier foreligger, må det frarådes at anvende NOAK ved nydiagnosticeret VTE hos cancerpatienter.

Delkonklusion

- Der er evidens for, at vægtjusteret LMWH er mere effektivt til at forebygge recidiv af VTE end VKA (høj evidenskvalitet), uden at det resulterer i flere tilfælde af større blødninger (moderat evidenskvalitet).
- Mht. de enkelte LMWH er der evidens for, at dalteparin og tinzaparin er mere effektive end VKA (moderat evidenskvalitet), hvorimod enoxaparin ikke adskilte sig tydeligt fra VKA (lav evidenskvalitet).
- Der er – indtil videre – ikke evidens for at anvende NOAK frem for LMWH.

8 Adhærens

Ved adhærens forstås patientens evne og indstilling til at overholde den behandlingsmæssige aftale, som er indgået med behandleren. Persistens angiver den tidsperiode, hvorunder patienten fortsætter med at tage lægemidlet, dog ikke nødvendigvis i den ordinerede dosering.

Den farmakologiske behandling med antitrombotika administreres peroralt eller i form af LMWH som subkutane injektioner. Ved behandling med LMWH er der derfor inden udskrivelse

behov for, at patienten oplæres i s.c. administration. Alternativt skal der tages kontakt til og rekvireres hjælp fra hjemmeplejen i forbindelse med udskrivelse, dette for at sikre korrekt behandling i forbindelse med sektorovergang.

Følgende faktorer bør ligeledes indgå i overvejelserne ved behandlingsvalg, da det vurderes, at de kan påvirke patientens adhærens og persistens:

- Angst for nålestik ved behandling med LMWH eller blodprøvetagning i forbindelse med monitorering af behandling
- Bivirkningsprofil for de enkelte orale antikoagulantia
- Risiko for interaktioner
- Mulighed for dosisdispensering
- Betydning af patientens bopæl i forhold til behandlende læge og biokemisk kontrol (monitorering)
- Mulighed for oplæring i selvmonitorering ved behov for langvarig behandling med warfarin
- Krav om, at tabletter/kapsler tages med eller uden mad.

Der er ingen evidens for, at dosering gange 1 eller 2 dagligt optimerer adhærens (43).

Generelt for AK-behandling er der risiko for både over- og underdosering samt risiko for ophør af behandling, hvorfor adhærens er af afgørende betydning for effekt og risiko for bivirkninger. Ved underbehandling øges risiko for tromboembolisk sygdom signifikant, og ved overbehandling øges risiko for komplikationer i form af alvorlige, herunder livstruende blødninger.

Det er altid vigtigt at spørge ind til adhærens, når patienten møder til kontrol.

Ved behandling med NOAK skal man være opmærksom på, at manglende adhærens medfører underdosering, som lettere kan risikere at blive overset, da man ikke, som for warfarin, følger patienten med INR-målinger.

Behandlingsvalget forudsætter, at patienten er grundigt informeret om behandlingsmulighederne, herunder kontrolregime, effekt, risici og bivirkninger. Uafhængigt af valg af antikoagulantia vil der være behov for styrkelse af patientmotivation for behandlingen og patientens kompetencer i form af viden om egen sygdom og behandlingsprincipper, herunder effekt og risici ved de lægemidler, der anvendes, og patientens mestring (empowerment).

9 Håndtering af lægemidlerne

Behandling med antitrombotika rummer flere praktiske forhold, som kan være af betydning for patientsikkerheden. I det følgende gennemgås de forhold, hvor de enkelte præparater adskiller sig væsentligt fra hinanden.

Mulige udfordringer ved initial anvendelse af LMWH

Warfarin og de fire NOAK har forskellig anvendelse af LMWH i den indledende behandling af VTE i de gennemførte studier (se tabel afsnit 7.3). Der er ikke evidens for, at warfarin, dabigatran og edoxaban, hvor behandlingen bliver indledt med LMWH, har større effekt på VTE end apixaban og rivaroxaban, hvor behandlingen i stedet initieres med samme lægemiddel i en høj dosis.

Anvendelse af LMWH bærer for patienterne en ulempe i form af ubehag ved subkutan injektion, og en risiko for lokal hæmatomdannelse ved injektionsstederne. Desuden udgør det

en logistisk udfordring for den kliniske enhed, der indleder behandlingen, i form af enten hjælp til oplæring i selvinjektion, dagligt patientfremmøde til injektion eller sektorskift til hjemmesygepleje, som skal varetage behandlingen.

Sektorovergange rummer en potentiel risiko for patientsikkerheden.

Hvis patienten er udskrevet fra sygehus med trombose og i VKA-behandling, kræves der initial behandling med LMWH. Behandlingen kræver, at patienten hyppigt møder til blodprøvetagning for INR. Hvis patienten skal fortsætte i behandling med VKA, kræver det mere tid til undervisning i livsstil og interaktioner, som kan påvirke INR. Denne ulempe kan være lettere at acceptere for patienter i langvarig terapi, når de er i stabil dosering, og man kan udvide intervallerne for måling af INR. En stabil dosering kan være vanskelig at opnå i den første måneds behandling, hvor patienten er i tilvænning, og hvor behandleren skal foretage dosisjustering. Særligt er det vanskeligt hos patienter i polyfarmaci med medicin, som interagerer med warfarin. Vurdering af muligheden for hurtig stabilisering af INR i terapeutisk interval skal derfor indgå i den kliniske beslutningstagning omkring behandlingsvalg.

Længerevarende hjemmebehandling med LMWH hos patienter med cancer

Hos patienter med cancer fortsættes behandlingen med LMWH, efter patienten er udskrevet fra sygehus. Hjemmebehandling med LMWH er både en sikker og mulig behandling hos de fleste cancerpatienter og udleveres vederlagsfrit (39). LMWH har klart den bedste effekt hos cancerpatienter, og derfor anses ulemperne ved en subkutan injektion for mindre betydende.

Mulighed for maskinel dosisdispensering

Dabigatran kan ikke maskinelt dosisdispenseres i den formulering, som er tilbudt på markedet i Danmark. Dette rummer et potentielt problem for patientsikkerheden. Hensyn til dette bør tages ved præparatvalg hos patienter, som har behov for at få sin medicin dosisdispenseret. VKA er ligeledes svær at bestille til maskinel dosisdispensering, med mindre der er tale om en patient, der er meget stabil i forhold til behandling, og sjældent har behov for dosisændringer. De øvrige NOAK (apixaban, rivaroxaban og edoxaban) kan dosisdispenseres.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion er i risiko for at opnå høje plasmakoncentrationer af NOAK, og har en højere risiko for klinisk signifikante blødninger. Det skyldes, at alle NOAK i en vis grad udskilles renalt, og de bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter med eGFR <30 ml/min. Dog er dabigatran kontraindiceret her. For dabigatran og edoxaban skal dosis reduceres ved eGFR 30-50 ml/min. Ved eGFR < 15 ml/min anvendes i stedet warfarin, som udskilles 100 % hepatisk.

Behandling af VTE	eGFR ≥ 50 ml/min	eGFR 30-49 ml/min	eGFR 15-29 ml/min	eGFR < 15 ml/min	Renal elimination
Apixaban	10 mg x 2 dgl. i de første 7 dage, derefter 5 mg x 2 dgl.		Anvend med forsigtighed	Kontraindiceret	27 %
Dabigatran	Initialt LMWH i mindst 5 dage derpå 150 mg x 2 dgl.	Initialt LMWH i mindst 5 dage, derpå 110 mg x 2 dgl.	Kontraindiceret		85 %
Edoxaban	Initialt LMWH i mindst 5 dage derpå 60 mg x 1 dgl.	Initialt LMWH i mindst 5 dage, derpå 30 mg x 1 dgl.		Kontraindiceret	50 %

Rivaroxaban	15 mg x 2 dgl. de første 3 uger, derefter 20 mg x 1 dgl.	15 mg x 2 dgl. i 3 uger, overvej derefter dosisreduktion fra 20 mg x 1 dgl. til 15 mg x 1 dgl. afhængig af blødnings- og tromboemboliskrisiko	Kontra-indiceret	33 %
-------------	--	---	------------------	------

Interaktioner med andre farmaka

For VKA behandling findes talrige interaktioner, se www.interaktionsdatabasen.dk

Generelt for NOAK-præparater må interaktioner mistænkes ved samtidig behandling med hæmmere af både CYP3A4 og P-glykoprotein. Vær opmærksom på, at kombinationerne skal anvendes med forsigtighed eller helt undgås. I tilfælde med anbefaling om dosisreduktion er dette beskrevet i doseringsskemaet nedenfor. Ved behov for yderligere oplysninger vedrørende interaktioner henvises til gældende produktresumé, www.pro.medicin.dk og www.interaktionsdatabasen.dk. Vær opmærksom på, at www.interaktionsdatabasen.dk overvejende nævner de farmakokinetiske interaktioner og ikke er udtømmende.

Doseringsskema

De følgende doser er valgt ud fra anbefalet dosis i NBV, www.cardio.dk, www.pro.medicin.dk og præparaternes produktresumé. Ved behov for yderligere oplysninger henvises til gældende produktresumé.

Bemærk! Ved behandling af ældre med dabigatran skal dosis nedsættes til 110 mg x 2 ved alder > 80 år og overvejes ved alder mellem 75 og 80 år. Se endvidere skemaet nedenfor.

Lægemiddel	Dosering
Warfarin	Individuel dosering på baggrund af blodprøvekontrol. Ved opstart af behandling med vitamin K-antagonist gives LMWH, indtil INR ligger på >2,0 i mindst 2 dage, dog i alt i mindst 5 døgn, medmindre der foreligger særlig risiko for blødningskomplikationer, fx ved udtalt følsomhed for vitamin K-antagonist.
Dalteparin	Behandling af dyb venøs trombose, 200 IE/kg s.c. i døgnet fordelt på 1-2 doser, højst 18.000 IE i døgnet. Til behandling af dyb venøs trombose og lungeemboli hos patienter med aktiv cancersygdom kan i hele behandlingsperioden anvendes 200 IE/kg s.c. 1 x dgl. med dosisreduktion til 150 IE/kg efter 1 måned. Ved signifikant nyresvigt bør behandlingen justeres, således at der bibeholdes et terapeutisk niveau.
Enoxaparin	1,5 mg/kg legemsvægt s.c. x 1 dagligt eller 1 mg/kg x 2 dagligt. Hos patienter med komplicerede tromboemboliske forstyrrelser anbefales 1 mg/kg x 2 dagligt. Ved GFR < 30 ml/min anbefales 1 mg/kg x 1 dagligt.
Tinzaparin	175 IE/kg s.c. 1 gang dagligt. Forsigtighed ved GFR <30 ml/min.
Alteplase	10 mg i.v. som bolus efterfulgt af 90 mg som infusion over 2 timer. Ved vægt < 65 kg må totaldosis ikke overstige 1,5 mg/kg legemsvægt.
Dabigatran	Dosering ved DVT og LE, efter forudgående parenteral antikoagulationsbehandling i mindst 5 dage samt ved forebyggelse af recidiverende DVT og LE dabigatran 150 mg 2 gange dagligt. Til følgende patientgrupper er den anbefalede dosis 110 mg to gange dagligt: <ul style="list-style-type: none"> • Patienter på 80 år eller derover • Patienter i samtidig behandling med verapamil. Nedsat dosis på 110 mg x 2 dagligt bør overvejes til: <ul style="list-style-type: none"> • Patienter mellem 75 og 80 år

	<ul style="list-style-type: none"> • Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30 - 50 ml/min) • Patienter med gastritis, øsofagitis eller gastroøsofageal refluks • Patienter med øget risiko for blødning (HAS-BLED score \geq 3). <p>Dabigatran er kontraindiceret ved systemisk behandling med ketoconazol, itraconazol, ciclosporin eller dronedaron og ved eGFR <30 ml/min. Pradaxakapslen kan tages med eller uden mad. Kapslen skal sluges hel. Kapslerne må IKKE dosisdispenseres.</p> <p>Til Pradaxa® i blisterpakninger findes en speciel doseringsæske, hvor kapslerne forbliver i blisterarket. Denne kan rekvireres uden beregning via lokalt apotek eller sygehusapoteket.</p>
Apixaban	<p>Apixaban 10 mg 2 gange dagligt i de første 7 dage efterfulgt af 5 mg 2 gange dagligt. Behandlingsvarighed minimum 3 måneder.</p> <p>Forebyggelse af recidiverende DVT og LE 2,5 mg 2 gange dagligt efter afsluttet minimum 6 måneders akut behandling.</p> <p>Apixaban bør undgås eller anvendes i reduceret dosis hos patienter, der samtidig får systemisk behandling med potente CYP3A4- og P-gp-hæmmere, herunder azolantimykotika og HIV-proteasehæmmere.</p> <p>Apixaban bør ikke anvendes ved eGFR <15 ml/min.</p> <p>Apixaban kan tages med eller uden mad.</p> <p>Tabletter kan knuses.</p>
Edoxaban	<p>Dosering ved DVT og LE, efter forudgående parenteral antikoagulationsbehandling i mindst 5 dage, edoxaban 60 mg x 1 dagligt.</p> <p>Dosisreduktion:</p> <p>Den anbefalede dosis er 30 mg x 1 dagligt ved en eller flere af følgende karakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nedsat nyrefunktion (moderat eller svært (CrCl 15-50 ml/min)) • Lav legemsvægt \leq60 kg • Samtidig behandling med P-gp-hæmmere (ciclosporin, dronedaron, erythromycin, ketoconazol) <p>Edoxaban er kontraindiceret ved eGFR <15 ml/min</p> <p>Edoxaban kan tages sammen med eller uden mad.</p>
Rivaroxaban	<p>Rivaroxaban 15 mg 2 gange dagligt i de første tre uger og derefter fortsat behandling med 20 mg 1 gang dagligt.</p> <p>Rivaroxaban bør undgås eller anvendes i reduceret dosis hos patienter, der samtidig får systemisk behandling med potente CYP3A4- og P-gp-hæmmere, herunder azolantimykotika og HIV-proteasehæmmere.</p> <p>Ved GFR 15-49 ml/min: anbefales evt. dosisreduktion fra 20 mg dagligt til 15 mg dagligt.</p> <p>Tabletterne Xarelto 15 og 20 mg skal indtages sammen med mad.</p> <p>Tabletterne kan knuses.</p>

10 Værdier og præferencer

Hjerteforeningen har været inviteret til at komme med skriftlige input i forbindelse med RADS' revurdering af alle behandlingsvejledninger vedr. antitrombotika, herunder aktuelle vejledning.

Hjerteforeningen lægger vægt på:

- At valg af blodfortyndende behandling sker ud fra et evidensbaseret grundlag med henblik på optimal blodfortyndende effekt og minimal risiko for alvorlige bivirkninger.
- At det er vigtigt, at patienten inddrages i beslutningen omkring valg af blodfortyndende behandling, samt at der sammen med patienten afvejes fordele og ulemper ved forlænget eller varig behandling.

- At det fremgår, at der på nuværende tidspunkt ikke foreligger evidens for, at der er forskel mellem de 4 tilgængelige NOAK i Danmark mht. blodfortyndende effekt og risiko for blødning ved behandling af LE eller DVT. Derfor betragter Hjerteforeningen de 4 NOAK som ligeværdige mht. effekt og blødningsrisiko, men der er praktiske forskelle mellem de 4 NOAK, der bør tages højde for ved behandlingsvalg for den enkelte patient.
- At det er vigtigt, at der fremadrettet gennemføres head-to-head studier, der uafhængigt af industrien sammenligner de fire NOAK.

RADS lægger vægt på:

- God effekt
- Lav blødningsrisiko
- God adhærens
- Ved valg af VKA: Muligheden for at opnå en acceptabel TTI hos den aktuelle patientgruppe (ideelt >70 %), hvilket fx er svært realistisk ved 3-6 måneders behandling
- Sikker håndtering af lægemidlerne, herunder minimering af risiko for fejl ved sektorovergange som følge af behandlingsskift eller dosisændring. Herudover mulighed for maskinel dosisdispensering
- Mindst mulig ressourceanvendelse for patienten og klinikken i form af oplæring, blodprøver, ekstra konsultationer mv.

RADS finder, at hensyn til patientpræference, dækningsgrad, systematisk opfølgning, informationsudveksling mellem sektorer og sikkerhed i sektorovergang, er afgørende for behandlingskvaliteten.

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

Følgende anbefalinger gælder nye patienter, som ikke er eller tidligere har været, i antikoagulant behandling. Kriterier for skift fremgår af afsnit 15.

Kateterdirigeret trombolysebehandling (CDT) af iliofemoral DVT

- Overvej CDT med alteplase af iliofemoral DVT i underekstremiteterne, hvis symptomvarigheden er under 2 uger, og v. poplitea er åbentstående (svag anbefaling for).

Begrundelse

Der er indtil videre evidens af moderat kvalitet for, at kateterdirigeret trombolysebehandling af DVT reducerer risikoen for PTS sammenlignet med antikoagulerende behandling alene. Behandlingen bør kun udføres af læger med erfaring i endovaskulær behandling af venetromboser. Idet kateterdirigeret trombolyse af DVT er en højt-specialiseret behandling, foregår denne kun to steder i landet.

Trombolysebehandling hos patienter med akut massiv LE og kredsløbspåvirkning (hypotension eller shock)

- Anvend trombolysebehandling med alteplase tidligst muligt efter indlæggelse af patienter med akut LE og hypotension eller shock (stærk anbefaling for).

Begrundelse

Der er evidens af høj kvalitet for, at trombolysebehandling af LE hos patienter med akut LE og hypotension eller shock reducerer mortaliteten.

Antikoagulerende behandling af VTE

- Anvend NOAK frem for warfarin
- Af patientsikkerhedsmæssige årsager er det god praksis at anvende apixaban og rivaroxaban frem for dabigatran og edoxaban
- Anvend warfarin til patienter med GFR < 15 ml/min.

Begrundelse

Der er evidens af moderat kvalitet for, at NOAK og warfarin er ligeværdige behandlingsvalg mht. effekt. Da behandlingstiden ofte er kortvarig (3 mdr), er det vanskeligt at opnå stabil effekt af warfarin (TTI >70 %). Endvidere er blødningsrisikoen øget i den første måned af warfarinbehandlingen (40). Der foreligger kun langtidsdata op til 18 måneder, men der akkumuleres hele tiden viden på området. Det er derfor vores vurdering, at også patienter, som forventes at være i længerevarende behandling, som førstevalg (hvis det også er patientens præference, og man kan opnå sufficient behandling i forhold til adhærence) opstartes igen i NOAK. Uanset om man har været i behandling før, så vil den første måned med VKA medføre en højere blødningsrisiko end med NOAK.

Derfor foretrækkes behandling med NOAK her frem for warfarin. NOAK er desuden at foretrække hos patienter, hvor der er risiko for interaktioner med warfarin pga. polyfarmaci. Warfarin kan overvejes hos patienter, som man på forhånd ved skal i langtidsbehandling, og hvor man forventer at kunne opnå en TTI>70 %.

Mht. valget imellem de enkelte NOAK er der evidens af hhv. høj og moderat kvalitet for, at apixaban og rivaroxaban medfører en lavere risiko for en større blødning end warfarin, men ikke evidens for at blødningsrisikoen er lavere end de øvrige NOAK.

Apixaban og rivaroxaban kræver ikke initial behandling med LMWH, hvilket anses for en patientsikkerhedsmæssig fordel, da patienterne ikke skal skifte præparat ved fx

sektorovergang. Derfor foretrækkes apixaban og rivaroxaban frem for dabigatran og edoxaban og også frem for warfarin, som også kræver initial behandling med LMWH.

Apixaban og rivaroxaban udskilles i mindre grad renalt end dabigatran og edoxaban og er derfor også at foretrække til patienter med GFR 15-30 ml/min. Ved GFR < 15 ml/min er warfarin fortsat det mest sikre valg. Der er ikke evidens for at fremhæve ét lægemiddel frem for et andet specifikt hos ældre med normal nyrefunktion. Valg af lægemiddel følger derfor samme principper som hos yngre.

Apixaban, edoxaban og rivaroxaban kan anvendes til patienter, som får dosisdispenseret deres medicin maskinelt, og er derfor at foretrække frem for dabigatran i denne situation.

Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Apixaban Rivaroxaban
Overvej (Svag anbefaling for)	Warfarin* Dabigatran Edoxaban
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

*Warfarin anbefales frem for NOAK ved GFR < 15 ml/min.

Patienter med VTE og behov for sekundær profylakse

- Fortsæt behandlingen med det lægemiddel, som blev anvendt i den akutte fase.

Begrundelse:

Ved fortsat indikation for sekundær profylakse, bør den initiale behandling fortsættes, da skift af lægemiddel erfaringsmæssigt medfører nedsat adhærens og øger risiko for fejlmedicinering. Der mangler dog endnu erfaring for længerevarende behandling med NOAK udover 18 måneder.

Patienter med VTE og aktiv cancer

- Anvend et LMWH (dalteparin eller tinzaparin) frem for warfarin.

Begrundelse

Effekten af LMWH er fundet bedre end warfarin hos patienter med aktiv cancer, hvilket bl.a. er betinget af, at disse patienter er svære at holde i terapeutisk niveau. LMWH bør derfor generelt være førstevalg. Evidenskvaliteten af studierne af dalteparin og tinzaparin er bedre end enoxaparin, grundet større patientmateriale, hvorfor anbefalingen for enoxaparin nedgraderes.

Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Dalteparin Tinzaparin
Overvej (Svag anbefaling for)	Enoxaparin
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	Warfarin
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Antikoagulerende behandling af VTE hos patienter (uden aktiv cancer)

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Apixaban	10 mg x 2 i 1 uge herefter 5 mg x 2 dgl.	90 dage	14 tbl. á 10 mg + 166 tbl. á 5 mg
Rivaroxaban	15 mg x 2 dgl i 3 uger herefter 20 mg x 1 dgl.	90 dage	42 tbl. á 15 mg + 69 tbl. á 20 mg

Antikoagulerende behandling af patienter med aktiv cancer

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag*
Dalteparin	200 IE/kg x 1 i 30 dage herefter 150 IE/kg x 1	180 dage	30 sprøjter á 15.000 IE + 150 sprøjter á 10.000 IE
Tinzaparin	175 IE/kg x 1 dgl.	180 dage	180 sprøjter á 12.000 IE

*Beregnet for en person på 70 kg og afrundet til den nærmest tilgængelige styrke.

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. LMWH skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

Mht. warfarin og NOAK skal patienten selv købe lægemidlet på apoteket i primærsektoren. RADS anbefaler derfor, at der blandt de anbefalede NOAK vælges det, der ved indkøb i primærsektoren (gældende AUP tillagt recepturgebyr) er det billigste. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Konstatering af LE eller proksimal DVT er indikation for igangsætning af relevant antikoagulant behandling, da der er klar evidens for, at behandlingseffekten overstiger risikoen for blødning.

Konkurrerende tilstande, der kræver trombocythæmmerbehandling

VTE kan opstå hos patienter, som i forvejen er i primær eller sekundær antitrombotisk profylakse imod arterielle tromboser. Der vil i så tilfælde være indikation for at starte AK-behandling i fuld dosering for VTE-episoden.

Fortsættelse af samtidig trombocythæmmer afgøres af tyngden af patientens individuelle risiko for arterielle tromboemboliske hændelser. Særligt ved nylige apoplektiske tilfælde, nyligt koronart syndrom eller nylig stentimplantation vil der være indikation for at opretholde trombocythæmmerbehandling.

1. Kombinationen af VKA eller NOAK med enten acetylsalicylsyre eller dipyridamol kan gennemføres under hensyntagen til forventet øget blødningsrisiko i forhold til monoterapi.
2. Kombinationen af VKA med ADP-hæmmer bør kun ske hos patienter med nylige arterielle trombotiske hændelser med stærk indikation for at fastholde ADP-hæmmer; evt. grundet intervention med trombogene stents.
3. Kombinationen af NOAK med ADP-hæmmer frarådes grundet den irreversible hæmning af både trombocytfunktion og koagulation med kun ringe mulighed for at reverttere begge antitrombotiske akser i tilfælde af blødning.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Ambulant kontrol under pågående AK-behandling med VKA eller NOAK afhænger af, hvilket middel der anvendes samt patientens alder og komorbiditet.

Generelt for AK-behandling skal patienten som udgangspunkt ses klinisk ved afslutning af den primært planlagte behandlingsvarighed for den aktuelle VTE-tilstand. I praksis 3-6 måneder efter behandlingsstart. Hvis behandlingsvarighed udvides, kontrolleres patienten klinisk, når seponering/fortsættelse af AK-behandling igen skal afgøres.

For langvarigt behandlede patienter (mere end 12 måneder) anbefales årlig kontrol til vurdering af blødningsrisiko og adhærens samt stillingtagen til klinisk gevinst ved fortsat behandling.

For VKA vil kontrolinterval være tæt i starten med INR-styret dosistitrering. Hyppigheden efter opnået terapeutisk INR vil være styret af stabiliteten i behandlingen samt ovenstående generelle anbefaling for AK-behandling.

For NOAK anbefales måling af nyrefunktion hver 3. måned det første år og herefter efter en individuel vurdering afhængig af forløb, komorbiditet, øvrig medicinering samt nyrefunktion.

15 Kriterier for skift af behandling

Et eventuelt behandlingsskift bør ske efter en samlet individuel vurdering af patienten og på baggrund af bivirkninger, risiko for medikamentspecifik interaktion, patientønske og compliance. Ved warfarinbehandling vurderes endvidere Tid i Terapeutisk Interval (TTI). Patienter, hvor der er behov for forlænget profylakse, kan fortsætte den igangværende behandling med samme lægemiddel.

Patienter, der allerede er sat i behandling med VKA og har dokumenteret gennemsnitlig TTI på ≥ 70 %, kan fortsætte den eksisterende behandling.

Ved skift fra NOAK til VKA seponeres NOAK, når INR ligger i niveau mellem 2 og 3. Ved skift fra VKA til NOAK seponeres VKA, og NOAK påbegyndes i fuld dosis ved INR 2,0-2,5 (se de enkelte produktresuméer).

Ved skift fra et NOAK til et andet NOAK kan den nye NOAK-behandling påbegyndes, når den næste morgendosis skulle have været administreret. Undtagelsen er i situationer, hvor en højere terapeutisk plasmakoncentration må forventes (for eksempel hos patienter med nedsat nyrefunktion). I sådanne tilfælde skal den næste dosis afvente en forventet normaliseret plasmakoncentration. Grundet patientsikkerhed er det, som ovenfor nævnt, uhensigtsmæssigt, at patienter, der er velbehandlede på et NOAK præparat, skiftes til et andet NOAK præparat alene på baggrund af organisatoriske/administrative hensyn.

16 Behandlingsvarighed og kriterier for seponering af behandling

Når VKA-behandling initieres under pågående trombose, sker seponering af LMWH tidligst efter fem dage, og ved to på hinanden følgende INR-målinger i terapeutisk interval mellem 2,0 og 3,0 og med mindst 24 timers interval. Behandlingsvarighed med VKA eller NOAK afgøres ud fra de kliniske symptomer, evt. i særlige tilfælde understøttet af opfølgende billeddiagnostik, samt måling af D-dimer under pausering af VKA, når der klinisk vurderes at være lav recidivrisiko,

og pausering er muligt. Evaluering af recidivrisiko foretages altid efter 3 måneders antikoagulant behandling.

Patienter, som fortsætter antikoagulant behandling ud over 3 måneder, evalueres på ny efter 6, 12 og 24 måneder med henblik på, om deres risikoprofil ændrer sig, så de kan ophøre med behandling. Patienter med recidiv af VTE vil ofte være kandidater til livslang behandling, medmindre det drejer sig om provokerede tromboser eller utilstrækkelig varighed af behandlingen af den primære trombose.

De første uger efter debut af VTE-symptomer er risikoen for progression af sygdommen høj, hvis antikoagulant behandling undlades, pauseres eller gives i subterapeutisk dosis. Derfor anvendes heparin-bridging (terapeutiske doser af LMWH) ved nylig VTE (< 3 måneder), såfremt der er indikation for at pausere VKA.

17 Algoritme

Ikke relevant.

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

RADS foreslår, at regionerne følger op på forbruget af det i regionen valgte LMWH ved hjælp af data for sygehusapotekernes salg til relevante afdelinger.

Ved indikationer, som omfatter vederlagsfri udlevering af NOAK (Patienter i antitrombotisk behandling i tilknytning til medicinsk, kirurgisk og ortopædkirurgisk behandling), foreslår RADS, at regionerne følger op på forbruget af 1. valgspræparatet via data fra sygehusapotekernes salg til relevante afdelinger.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS' baggrundsnotater revurderes som udgangspunkt hvert 3. år. Ved markedsføring af nye lægemidler i den mellemliggende periode vil der ske en opdatering af baggrundsnotatet hermed ift. til RADS' procedure for hurtig vurdering af nye lægemidler.

20 Referencer

- (1) Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117(1):19-25.
- (2) Sogaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horvath-Puho E, Sorensen HT. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation* 2014; 130(10):829-836.
- (3) Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002; 88(3):407-414.
- (4) Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37(1):67-119.
- (5) Douma RA, le Gal G, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010; 340:c1475.
- (6) Douma RA, Tan M, Schutgens RE, Bates SM, Perrier A, Legnani C et al. Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica* 2012; 97(10):1507-1513.
- (7) Righini M, le Gal G, Bounameaux H. Venous thromboembolism diagnosis: unresolved issues. *Thromb Haemost* 2015; 113(6):1184-1192.
- (8) Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149(2):315-352.
- (9) Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41(1):3-14.
- (10) Malato A, Saccullo G, Iorio A, Ageno W, Siragusa S. Residual vein thrombosis and D-dimer for optimizing duration of anticoagulation in idiopathic deep vein thrombosis. *Curr Pharm Des* 2010; 16(31):3483-3486.
- (11) Siragusa S, Malato A, Saccullo G, Iorio A, Di Ianni M, Caracciolo C et al. Residual vein thrombosis for assessing duration of anticoagulation after unprovoked deep vein thrombosis of the lower limbs: the extended DACUS study. *Am J Hematol* 2011; 86(11):914-917.
- (12) Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345(3):165-169.
- (13) Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007; 334(7595):674.

- (14) Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103(20):2453-2460.
- (15) Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2008; 149(7):481-90, W94.
- (16) Kearon C, Spencer FA, O'Keefe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015; 162(1):27-34.
- (17) Kearon C, Parpia S, Spencer FA, Baglin T, Stevens SM, Bauer KA et al. D-dimer levels and recurrence in patients with unprovoked VTE and a negative qualitative D-dimer test after treatment. *Thromb Res* 2016; 146:119-125.
- (18) Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open* 2016; 6(5):e011190.
- (19) Enden T, Haig Y, Klow NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379(9810):31-38.
- (20) Haig Y, Enden T, Grotta O, Klow NE, Slagsvold CE, Ghanima W et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2016; 3(2):e64-e71.
- (21) Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(3):520-526.
- (22) Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, Ganci F, Cannizzaro S, Basile I et al. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. *Am J Med Sci* 2011; 341(1):33-39.
- (23) Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341(8844):507-511.
- (24) Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347(15):1143-1150.
- (25) Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48(5):565-575.

- (26) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368(8):709-718.
- (27) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368(8):699-708.
- (28) Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363(26):2499-2510.
- (29) Jensvoll H, Severinsen MT, Hammerstrom J, Braekkan SK, Kristensen SR, Cannegieter SC et al. Existing data sources in clinical epidemiology: the Scandinavian Thrombosis and Cancer Cohort. *Clin Epidemiol* 2015; 7:401-410.
- (30) Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100(10):3484-3488.
- (31) Akl EA, Kahale L, Barba M, Neumann I, Labedi N, Terrenato I et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(7):CD006650.
- (32) Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314(7):677-686.
- (33) Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162(15):1729-1735.
- (34) Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(2):146-153.
- (35) Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12(4):389-396.
- (36) Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119(12):1062-1072.
- (37) Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18(17):3078-3083.
- (38) Larsen TB, Nielsen PB, Skjoth F, Rasmussen LH, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *PLoS One* 2014; 9(12):e114445.

- (39) Ageno W, Steidl L, Marchesi C, Dentali F, Mera V, Squizzato A et al. Selecting patients for home treatment of deep vein thrombosis: the problem of cancer. *Haematologica* 2002; 87(3):286-291.
- (40) Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87(2):144-152.
- (41) Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. for the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69,3069a-3069k.
- (42) Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL et al for the American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-830
- (43) Compliance. Institut for Rationel Farmakoterapi 2006
<http://www.irf.dk/download/pdf/compliance.pdf>

21 Fagudvalgets sammensætning

<p>Fagudvalgets sammensætning</p>	<p>Anna-Marie Bloch Münster, ledende overlæge, Ph.d., formand, Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase Ole Thorlacius-Ussing, professor, overlæge dr. med., Region Nordjylland Lars Frost, overlæge, dr.med., Ph.d., Region Midtjylland Palle Mark Christensen, speciallæge i almen medicin, Ph.d., Region Syddanmark Gunnar Hagemann Jensen, lektor, ledende overlæge, Ph.d., Region Sjælland Walter Bjørn Nielsen, overlæge, Ph.d., Region Hovedstaden Dorte Damgaard, overlæge, afsnitsleder, Ph.d., Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase Axel Brandes, klinisk lektor, overlæge dr.med., Dansk Cardiologisk Selskab Carsten Toftager Larsen, overlæge, Ph.d., Dansk Cardiologisk Selskab Peter Kampmann, overlæge, Dansk Hæmatologisk Selskab Finn Ole Larsen, overlæge, Ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Onkologi Hanne Krarup Christensen, overlæge, Ph.d., Dansk Neurologisk Selskab Morten Schnack Rasmussen, overlæge, Dansk Kirurgisk Selskab Inger Olsen Yderstræde, farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse Jakob Stensballe, overlæge, Ph.d., Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin Janne Unkerskov, speciallæge i almen medicin, medicinkonsulent, Dansk Selskab for Almen Medicin Søren Paaske Johnsen, cand.med., Ph.d., Dansk Epidemiologisk Selskab Steen E. Husted, ledende overlæge, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi Susanne Lis Larsen, speciallæge i almen medicin, Dansk Selskab for Almen Medicin Anne-Mette Hvas, Professor, MD, PhD, Dansk Selskab for Klinisk Biokemi Jørn Dalsgaard Nielsen, overlæge, inviteret af formanden Berit Lassen, speciallæge i almen medicin, inviteret af formanden</p>
<p>Faglig ansvarlig arbejdsgruppe</p>	<p>Anna-Marie Bloch Münster, Ole Thorlacius-Ussing, Peter Kampmann, Morten Schnack Rasmussen, Inger Olsen Yderstræde, Søren Paaske Johnsen, Jørn Dalsgaard Nielsen.</p>

22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
2.0	Marts 2017	Planmæssig revurdering

23 Bilagsoversigt

Bilag 1: Risikofaktorer for udvikling af venøs tromboemboli (VTE)

Bilag 2: Wells score for DVT og LE

Bilag 3: PESI-Score

Bilag 4: Diagnostisk strategi ved mistanke om venøs tromboemboli (VTE)

Bilag 5: Posttrombotisk syndrom (PTS)

Bilag 6: Litteratursøgning og – udvælgelse

Bilag 7: Evidensprofiler for akut og forlænget behandling af VTE

Bilag 8: Metaanalyser af studier af LMWH vs. VKA ved cancer

Bilag 1: Risikofaktorer for udvikling af venøs tromboemboli (VTE)

	Medfødt	Erhvervet	Hyperkoagulation	Karvægsskade	Flow-forstyrrelser	Temporær	Potentielt temporær	Permanent	Let øget VTE-risiko	Moderat øget VTE-risiko	Høj VTE-risiko	Bør vurderes af koagulationsekspert
Medfødt antitrombinmangel, type IIB	X		X					X	X			X
Medfødt antitrombinmangel, andre	X		X					X			X	X
Medfødt Protein C-mangel	X		X					X		X	X	X
Medfødt Protein S-mangel	X		X					X		X	X	X
Heterozygot protrombin G20210A	X		X					X	X			
Homozygot protrombin G20210A	X		X					X		X		
Heterozygot faktor V Leiden	X		X					X	X			
Homozygot faktor V Leiden	X		X					X			X	X
Blodtype A, B eller AB	X		X					X	X			
Paroksyttisk nocturn hæmoglobinuri	X			X				X			X	
Kasabach-Merritt syndrom (hæmangiom)	X			X	X					X		
Venøs stenose (May-Thurner syndrom)	X				X		X	X	X			
Mandligt køn	X							X	X			
Koagulationsfaktor VIII >2,00 KIE/l	X	X	X				X	X	X			X
Øget D-dimer produktion	X	X	X				X		X	X		X
Hyperhomocysteinæmi (> 100)	X	X		X			X	X	X	X		X
Erhvervet protein C-mangel		X	X			X			X	X	X	X
Erhvervet protein S-mangel		X	X			X			X	X	X	X
Østrogenholdige antikonceptiva		X	X			X			X			
Erhvervet antitrombinmangel		X	X				X	X	X	X	X	X
Graviditet og puerperium		X	X		X	X			X			
Høj alder		X	X		X			X	X			
Systemisk infektion/inflammation		X	X	X		X	X			X	X	
Kemoterapi ved malign lidelse		X	X	X		X				X	X	
Antifosfolipid antistoffer (APA)		X	X	X			X	X	X	X	X	X
Større traume/kirurgi		X	X	X	X	X				X	X	
Cancer		X	X	X	X		X	X		X	X	
Immobilisering, fx benbandage, rejser		X			X	X			X			
Centralt venekateter		X			X	X			X			
Varicer på benene		X			X		X	X	X			
Veneklapinsufficiens		X			X			X	X	X		
Parese/paralyse af ben		X			X			X	X	X		
Resttrombose efter tidligere DVT		X			X		X	X	X	X	X	
Venøs kompression (Baker cyste; tumor)		X			X		X	X	X			
Hyperviskocitet (Plasma- eller cellulær)		X			X		X		X			
Heparin-induceret trombocytopeni		X		X		X					X	X
Kombinationer af flere risikofaktorer	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Tabellen er opdelt i medfødte og erhvervede risikofaktorer. Enkelte af risikofaktorerne kan både forekomme som medfødt og erhvervet risiko. De følgende tre kolonner angiver ætiologi/patogenese: hyperkoagulation, karskade, flow-forstyrrelser eller kombinationer heraf. Nogle risikofaktorer er temporære, andre permanente. Ved potentielt temporære forstås risikofaktorer, som eventuelt kan svinde spontant eller ved behandling af underliggende sygdom. Risikoen for VTE er angivet som let øget (<10 gange øget sammenlignet med en aldersmatchet baggrundsbefolkning), moderat øget (10-20 gange øget) og høj (>20 gange øget). Patienter med høj VTE-risiko på grund af en tromboedisperende koagulationsforstyrrelse eller kombination af flere risikofaktorer bør vurderes af en koagulationsekspert.

Bilag 2: Wells score for DVT og LE

Wells score for dyb venetrombose (DVT)

	Variabel	Point
Disponerende faktorer	Aktiv cancer (behandling inden for de sidste 6 mdr.)	+1
	Nyligt sengeliggende ≥ 3 dage og/eller større kirurgi inden for 12 uger	+1
	Tidligere DVT	+1
	Paralyse, parese eller nylig bandagering af benet	+1
Symptomer	Ømhøhed langs dybe vener	+1
Kliniske tegn	Énsidig omfangsforøgelse af hele benet	+1
	Énsidig omfangsforøgelse af crus på >3 cm	+1
	Deklivt ødem kun i det syge ben	+1
	Dilatation af ikke-varikøse, overfladiske vener kun i det syge ben	+1
Klinisk vurdering	Alternativ diagnose mere, eller lige så sandsynlig som DVT (fx erysipelas eller lymfødeme)	-2
Wells score for DVT	Sum af point:	

Risikovurdering (ref.: Anderson et al. J Emergency Med 2000; 19: 225-30)

≥ 3 point	HØJ risiko fandtes hos 14 % af patienterne. 50 % havde DVT
1 – 2 point	MODERAT risiko fandtes hos 31 % af patienterne. 14 % havde DVT
0 point	LAV risiko fandtes hos 55 % af patienterne. 3 % havde DVT

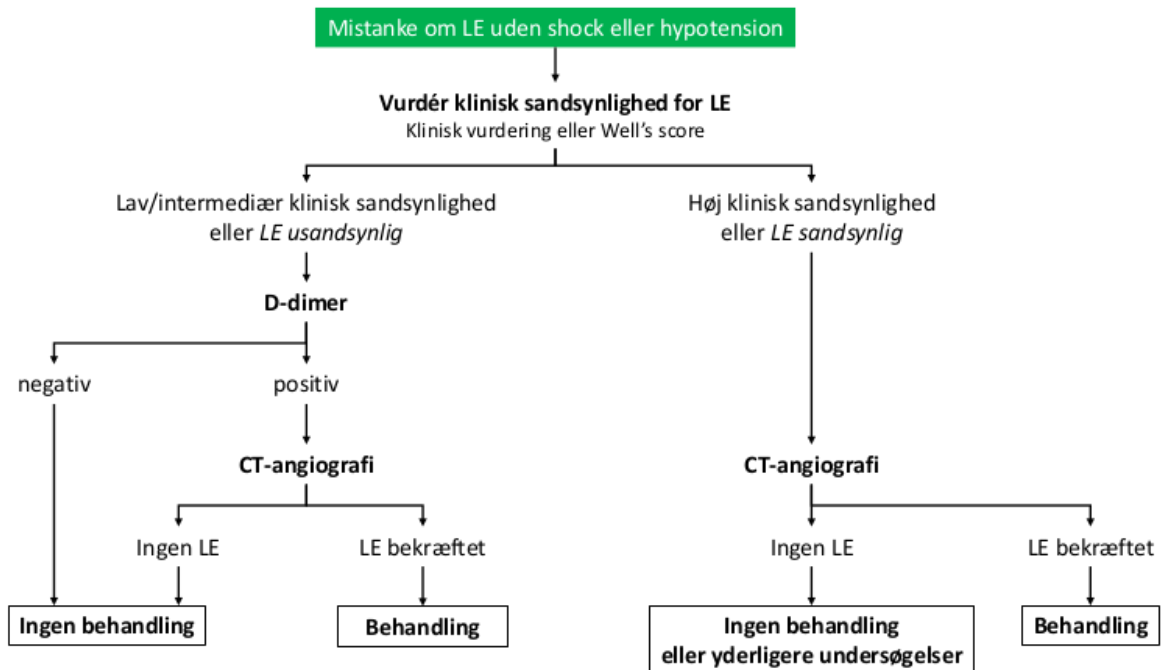
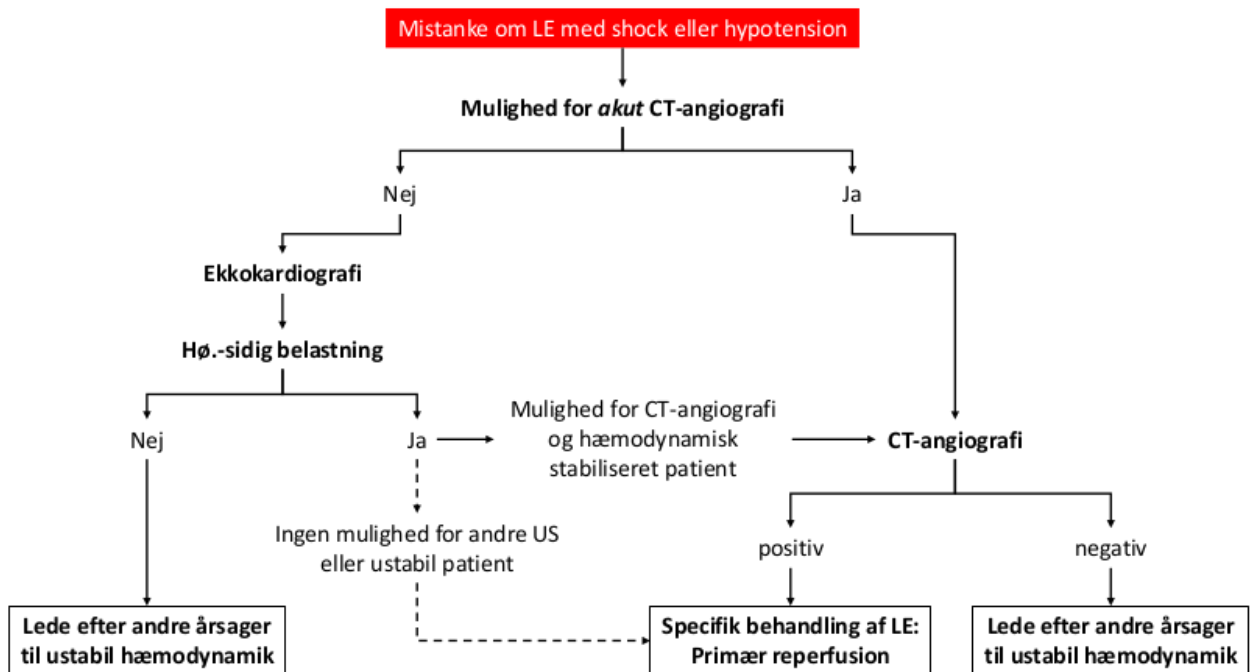
Wells score for lungeemboli (LE)

	Variabel	Point
Disponerende faktorer	Aktiv cancer (behandling inden for de sidste 6 mdr.)	+1
	Nyligt sengeliggende ≥ 3 dage og/eller større kirurgi inden for 4 uger	+1,5
	Tidligere LE eller DVT	+1,5
Symptomer	Kliniske symptomer og tegn på DVT	+3
	Hæmoptyse	+1
Kliniske tegn	Hjertefrekvens >100 /min	+1,5
Klinisk vurdering	LE er den mest sandsynlige diagnose, eller lige så sandsynlig som anden diagnose (fx astma, KOL eller lungestase)	+3
Wells' score for LE	Sum af point:	

Risikovurdering (ref.: Wells et al. Ann Intern Med. 2001; 135:98-107)

>6 point	HØJ risiko fandtes hos 7 % af patienterne. 41 % havde DVT
3 – 6 point	MODERAT risiko fandtes hos 36 % af patienterne. 16 % havde DVT
<2 point	LAV risiko fandtes hos 57 % af patienterne. 1 % havde DVT

Fig. 12.1 og 12 2 fra NBV Dansk Cardiologisk Selskab <http://nbv.cardio.dk/lungeemboli>



PESI - Score tabel 3

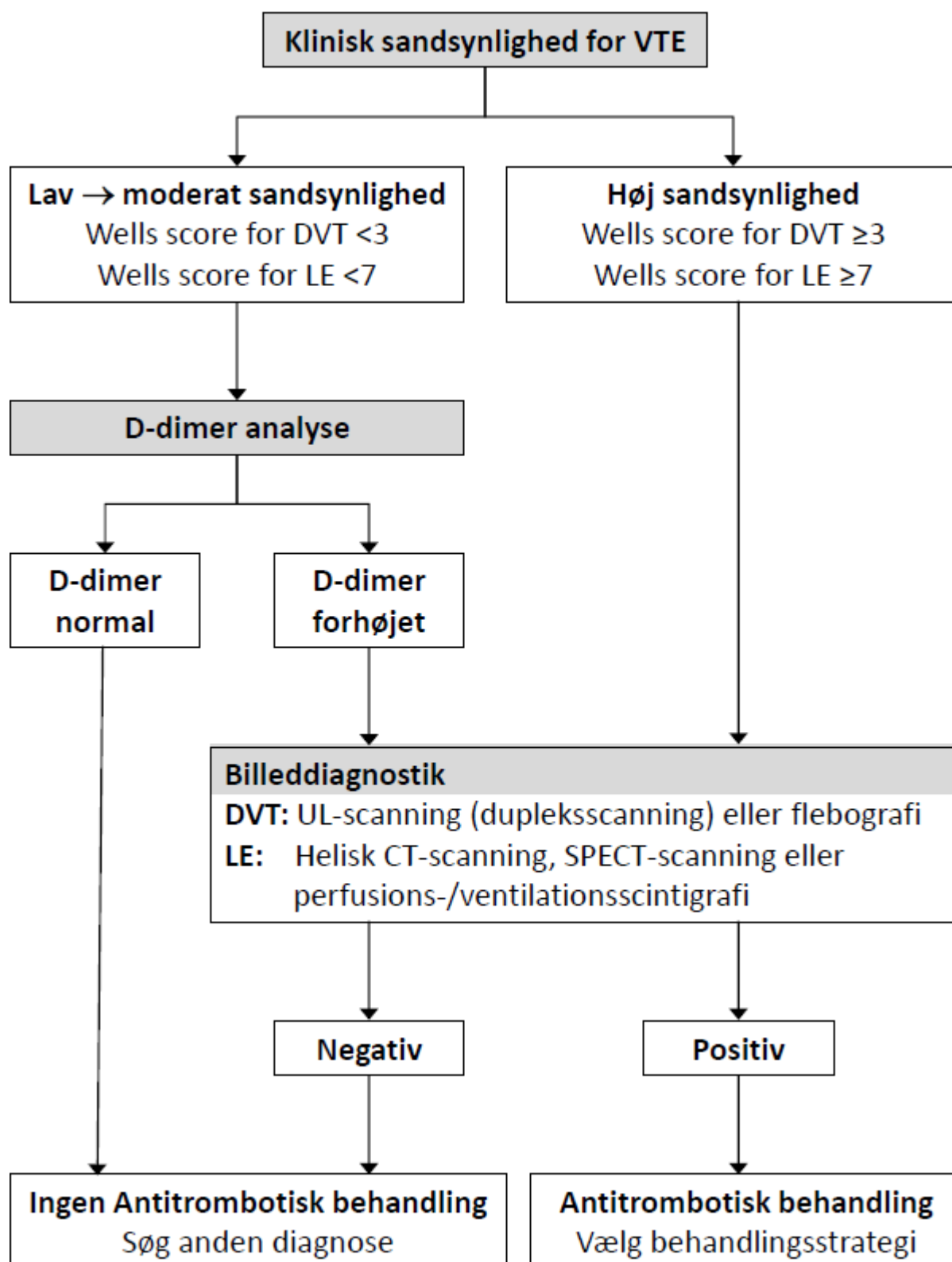
Parameter	Original version ²¹⁴	Simplified version ²¹⁸
Age	Age in years	I point (if age>80 years)
Male sex	+ 10 points	-
Cancer	+ 30 points	I point
Chronic heart failure	+ 10 points	I point
Chronic pulmonary disease	+ 10 points	
Pulse rate >110 b.p.m.	+ 20 points	I point
Systolic blood pressure <100 mm Hg	+ 30 points	I point
Respiratory rate >30 breaths per minute	+ 20 points	-
Temperature <36 °C	+ 20 points	-
Altered mental status	+ 60 points	-
Arterial oxyhaemoglobin saturation <90 %	+ 20 points	I point
	Risk strata ^a	
b.p.m. = beats per minute; PESI = Pulmonary embolism severity index ^a based on the sum of points	Class I: <65 points very low 30-day mortality risk (0-1.6 %) Class II: 66-85 points low mortality risk (1.7-3.5 %) Class III: 86-105 points moderate mortality risk (3.2-7.1 %) Class IV: 106-125 points high mortality risk (4.0-11.4 %) Class V: >125 points very high mortality risk (10.0-24.5 %)	0 points = 30-day mortality risk 1.0 % (95 % CI 0.0 %-2.1 %) >I point(s) = 30-day mortality risk 10.9 % (95 % CI 8.5 %-13.2 %)

PESI - Score tabel 3

Early mortality risk		Risk parameters and scores			
		Shock or hypotension	PESI class III-V Or sPESI > I a	Signs of RV dysfunction on an imaging test b	Cardiac laboratory biomarkers c
High		+	(+) d	+	(+) d
Intermediate	Intermediate-high	-	-	Both positive	
	Intermediate-low	-	-	Either one (or none) positive e	
Low		-	-	Assessment optional; if assessed, both negative e	

PE = pulmonary embolism; PESI = Pulmonary embolism severity index; = right ventricular; sPESI = simplified Pulmonary embolism severity index.
aPESI Class III to V indicates moderate to very high 30-day mortality risk; sPESI >1 point(s) indicate high 30-day mortality risk.
bEchocardiographic criteria of RV dysfunction include RV dilation and/or an increased end-diastolic RV-LV diameter ratio (in most studies, the reported threshold value was 0.9 or 1.0); hypokinesia of the free RV wall; increased velocity of the tricuspid regurgitation jet; or combinations of the above. On computed tomographic (CT) angiography (four-chamber view of the heart), RV dysfunction is defined as an increased end-diastolic RV/LV (left ventricular) diameter ratio (with a threshold of 0.9 or 1.0).
cMarkers of myocardial injury (e.g. elevated cardiac troponin I or - T concentrations in plasma), or of heart failure as a result of (right) ventricular dysfunction (elevated natriuretic peptide concentrations in plasma).
dNeither calculation of the PESI (or sPESI) nor laboratory testing are considered in patients with hypotension or shock.
ePatients in the PESI Class I-II, or with sPESI of 0 =, and elevated cardiac biomarkers or signs of RV dysfunction on imaging tests, are also to be classified into the intermediate-low-risk category. This might apply to situations in which imaging or biomarker results become available before calculation of the clinical severity index.

Bilag 4: Diagnostisk strategi ved mistanke om venøs tromboemboli (VTE)



Bilag 5: Posttrombotisk syndrom (PTS)

Posttrombotisk syndrom (PTS) er den mest almindelige komplikation efter DVT. PTS er en kronisk og undertiden invaliderende komplikation karakteriseret ved en række kliniske symptomer og patientklager. 20-50 % af DVT-patienter udvikler PTS inden for de første to år efter en proksimal DVT, og 3-5 % får venøse ulcera. Risikoen for PTS er væsentlig lavere efter isoleret distal DVT (3-10 %). PTS er forbundet med nedsat livskvalitet og i de sværeste tilfælde også betydelige udgifter i sundhedsvæsenet.

Til vurdering af sværhedsgraden af PTS anvendes **Villalta skala**:

Symptomer og tegn	Ingen	Mild	Moderat	Svær
Symptomer				
Smerter	0	1	2	3
Kramper	0	1	2	3
Tyngdefornemmelse	0	1	2	3
Parastesier	0	1	2	3
Kløe	0	1	2	3
Kliniske tegn				
Prætibialt ødem	0	1	2	3
Induration af huden	0	1	2	3
Hyperpigmentering	0	1	2	3
Hudinflammation	0	1	2	3
Venøs ektasi	0	1	2	3
Ømhed af crus	0	1	2	3
Venøst ulcus	Nej	Ja		

Evaluerings










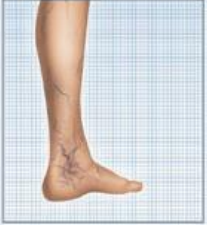




Fravær af PTS	0-4 point
Mild PTS	5-9 point
Moderat PTS	10-15 point
Svær PTS	>15 point eller forekomst af venøst ulcus

På næste side findes en visuel vejledning i vurdering af PTS.

Litteratur

Strijkers RH1, Wittens CH, Kahn SR. Villalta scale: goals and limitations. *Phlebology*. 2012 Mar;27 Suppl 1:130-5.

VISUAL GUIDE FOR THE ASSESSMENT OF POST-THROMBOTIC SYNDROME

	No or Minimal	Mild	Moderate	Severe
Edema	 No loss of bony landmarks; no pitting with pressure over ankle or shin	 Minimal loss of bony landmarks; shallow pitting with pressure over ankle or shin	 Noticeable swelling and loss of bony landmarks; moderate pitting with pressure over ankle or shin	 Severe swelling and loss of bony landmarks; deep pitting with pressure over ankle, shin or knee
Hyperpigmentation	 None	 Faint, speckled brownish discoloration around ankle	 Obvious brownish discoloration around ankle and lower shin	 Patches of dark, confluent, brownish discoloration around ankle and shin
Venous ectasia	 No venules or varicose veins	 A few faint reddish or purplish venules around the ankle or foot area	 Prominent purplish venules around the ankle and foot area	 Numerous confluent and prominent purple venules or varicose veins around the ankle, shin or elsewhere on leg
Redness	 Normal color of leg	 Faint redness of foot or lower leg	 Moderate redness of foot or lower leg	 Pronounced redness or purplish color of foot and lower leg
Skin induration	Skin of shin and ankle not thickened and freely mobile over underlying tissue or bony structures	Skin of shin or ankle slightly thickened or slightly adherent to underlying tissue or bony structures	Skin of shin or ankle moderately thickened or moderately adherent to underlying tissue or bony structures	Skin of shin and ankle very thickened or tightly adherent to underlying tissue or bony structures
Pain during calf compression	None	Present; patient says pain is mild in intensity	Present; patient says pain is moderate in intensity	Present; patient says pain is severe in intensity
Ulcer	<p>Scored as present (i.e. any ulcer) or absent.</p> <p>Ulcer is typically located on medial aspect of lower leg and may be open or healed.</p> 			
	<p>Note</p> <p>Signs may be less apparent in patients with brown or black skin.</p>			

Developed for the SOX Trial by Dr. Susan Kahn, Tatiana Vdykhan and Anthony Vrakotas 2003. Adapted from Villalta et al., Haemostasis 1994.

Bilag 6: Litteratursøgning og – udvælgelse

Trombolyselbehandling

For de to kliniske spørgsmål vedr. trombolyselbehandling ved hhv. DVT og LE er der d. 11.05.2016 udført en samlet systematisk litteratursøgning efter RCT eller metaanalyser i PubMed og Cochrane uden nedre datogrænse.

Der blev ikke identificeret relevante metaanalyser.

Søgning i Cochrane:

alteplase AND (venous thrombo* or vein thrombosis or pulmonary embolism)
(ti, ab, kw, word variations have been searched)

Resulterede i **55** hits for "Trials" (ingen relevante reviews).

Søgning i PubMed:

(venous thrombo*[Title/Abstract] OR vein thrombosis[Title/Abstract] OR pulmonary embolism)
AND
alteplase[Title/Abstract] AND
(((cochrane[Title/Abstract] OR systematic review[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract]) OR ("Randomized Controlled Trial"[ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR random*[tiab] OR placebo[tiab] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh]))))

Resulterede i **39** hits.

21 dubletter blev fjernet.

Af de tilbageværende **73** hits blev 53 artikler ekskluderet (konferenceabstracts, patienter med stroke, clot i katheter, ikke RCT).

Efter fuldtekstreview af 6 artikler vedr. DVT blev 2 RCT inkluderet.

Efter fuldtekstreview af 14 artikler vedr. LE blev 2 artikler inkluderet, som rapporterer hhv. 2 og 5 års data fra ét og samme RCT.

Antikoagulerende behandling af VTE

Der blev foretaget en søgning efter nyere metaanalyser og netværksmetaanalyser (5 år tilbage), som inkluderede alle fire NOAK apixaban, dabigatran, edoxaban og rivaroxaban.

(Cochrane[Title/Abstract] OR CENTRAL[Title/Abstract] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR EMBASE[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR search*[Title/Abstract] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR "network meta-analysis"[Title/Abstract] OR "Comparative effectiveness"[Title/Abstract] OR "Indirect treatment comparison"[Title/Abstract] OR "mixed treatment comparison"[Title/Abstract]) Filters: published in the last 5 years AND (apixaban and dabigatran and rivaroxaban and edoxaban)

Der blev her fundet 8 metaanalyser af mulig relevans.

Planen var at anvende netværksmetaanalyserne til at foretage en indirekte sammenligning af de 4 NOAK. Dette blev imidlertid forkastet pga. alvorlig indirectness mellem studier.

Metaanalyserne blev derfor i stedet anvendt til at identificere de relevante studier og effektestimater. Der blev identificeret 6 relevante RCT for behandling af VTE, og 5 RCT af forlænget profylakse.

Patienter med cancer

Der blev foretaget en søgning i Cochrane d. 12.5.2016 og 5 år tilbage efter metaanalyser.

Søgning i Cochrane:

venous thrombo* or vein thrombosis or pulmonary embolism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

AND

Cancer

AND

warfarin or dalteparin or tinzaparin or enoxaparin or heparin

43 hits på Cochrane reviews sidste 5 år.

Der findes et Cochrane-review fra 2014 (nyeste), som medtager litteratur til og med feb. 2013.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006650.pub4/full>

Der søges derfor efterfølgende i PubMed og Cochrane efter RCT publiceret fra 01.01.2013 og frem til 19.05.2016.

Søgning i Cochrane:

venous thrombo* or vein thrombosis or pulmonary embolism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

AND

Cancer

AND

dalteparin or tinzaparin or enoxaparin or heparin

Resulterede i 75 hits.

Samme i Pubmed med tilføjelse af:

((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR random[tiab] OR placebo[tiab] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh])) Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2016/12/31

Resulterede i 60 hits.

23 dubletter blev fjernet. Af de tilbageværende 112 referencer blev der inkluderet ét RCT.

Bilag 7: Evidensprofiler for akut og forlænget behandling af VTE med NOAK vs. warfarin eller placebo

Question: Dabigatran compared to warfarin for VTE

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	dabigatran	warfarin	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
VTE												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious1	none	60/2574 (2.3 %)	55/2579 (2.1 %)	RR 1.09 (0.76 to 1.57)	2 more per 1.000 (from 5 fewer to 12 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Major bleeding												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious1	none	35/2574 (1.4 %)	46/2579 (1.8 %)	RR 0.76 (0.49 to 1.18)	4 fewer per 1.000 (from 3 more to 9 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Wide confidence interval

Question: Rivaroxaban compared to warfarin for VTE

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	rivaroxaban	warfarin	Relative (95 % CI)	Absolute (95% CI)		
VTE												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious1	none	86/4151 (2.1 %)	95/4131 (2.3 %)	RR 0.89 (0.56 to 1.43)	3 fewer per 1.000 (from 10 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Major bleeding												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious1	none	40/4151 (1.0 %)	72/4131 (1.7 %)	RR 0.55 (0.38 to 0.82)	8 fewer per 1.000 (from 3 fewer to 11 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Wide confidence interval

Question: Apixaban compared to warfarin for VTE

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	apixaban	warfarin	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
VTE												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious1	none	59/2693 (2.2 %)	71/2707 (2.6 %)	RR 0.84 (0.59 to 1.17)	4 fewer per 1.000 (from 4 more to 11 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Major bleeding												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	15/2691 (0.6 %)	49/2704 (1.8 %)	RR 0.31 (0.17 to 0.55)	13 fewer per 1.000 (from 8 fewer to 15 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Wide confidence interval

Question: Edoxaban compared to warfarin for VTE

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	edoxaban	warfarin	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
VTE												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious 1	none	130/4143 (3.1 %)	146/4149 (3.5 %)	RR 0.89 (0.71 to 1.12)	4 fewer per 1.000 (from 4 more to 10 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Major bleeding												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious 1	none	56/4143 (1.4 %)	66/4149 (1.6 %)	RR 0.85 (0.60 to 1.21)	2 fewer per 1.000 (from 3 more to 6 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Wide confidence interval

Question: Dabigatran compared to **warfarin** for extended treatment of VTE?

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	dabigatran	warfarin	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Recurrent VTE												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	26/1430 (1.8 %)	18/1426 (1.3 %)	RR 1.44 (0.78 to 2.64)	6 more per 1.000 (from 3 fewer to 21 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Major bleeding												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	13/1430 (0.9 %)	25/1426 (1.8 %)	RR 0.52 (0.27 to 1.02)	8 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

a. wide confidence interval

Question: Dabigatran compared to placebo for extended treatment of VTE?

Quality assessment							N° of patients		Effect		Quality	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	dabigatran	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Recurrent VTE												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	3/681 (0.4 %)	36/662 (5.4 %)	RR 0.08 (0.03 to 0.26)	50 fewer per 1.000 (from 40 fewer to 53 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Major bleeding												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{a,b}	none	2/681 (0.3 %)	0/662 (0.0 %)	RR 4.86 (0.23 to 101.05)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

- a. wide confidence interval
- b. very few events

Question: Apixaban compared to placebo for extended treatment of VTE

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	apixaban	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Recurrent VTE												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	28/1653 (1.7 %)	73/829 (8.8 %)	RR 0.19 (0.13 to 0.30)	71 fewer per 1.000 (from 62 fewer to 77 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Major bleeding												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	3/1653 (0.2 %)	4/829 (0.5 %)	RR 0.40 (0.19 to 0.85)	3 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 4 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

a. Very few events - wide confidence interval

Question: Rivaroxaban compared to placebo for extended treatment of VTE?

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	rivaroxaban	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Recurrent VTE												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	8/602 (1.3 %)	42/594 (7.1 %)	RR 0.19 (0.09 to 0.40)	57 fewer per 1.000 (from 42 fewer to 64 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Major bleeding												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious _{a,b}	none	4/598 (0.7 %)	0/590 (0.0 %)	RR 8.88 (0.48 to 164.57)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

- a. wide confidence interval
- b. very few events

Bilag 8: Metaanalyser af studier af LMWH vs. VKA ved cancer

Fig. A. Risk of bias

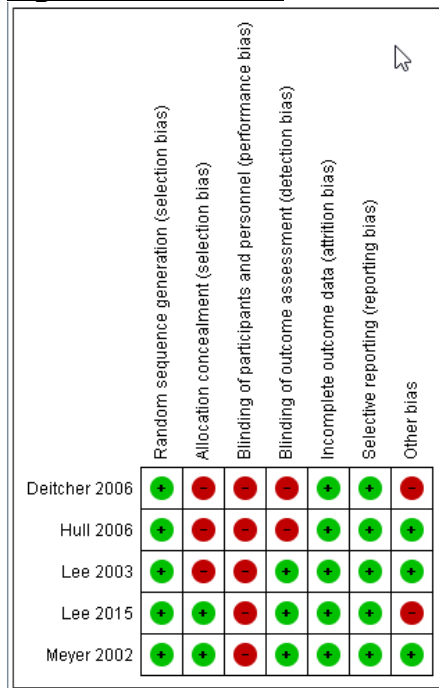
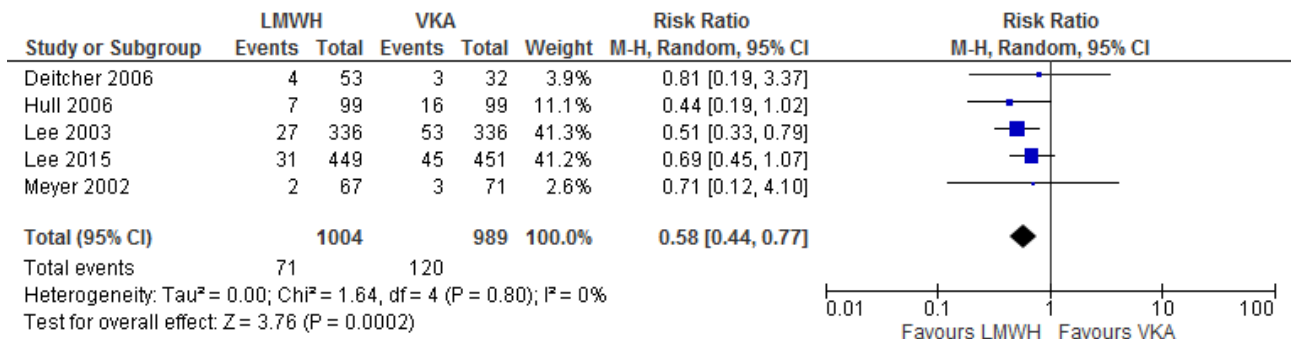
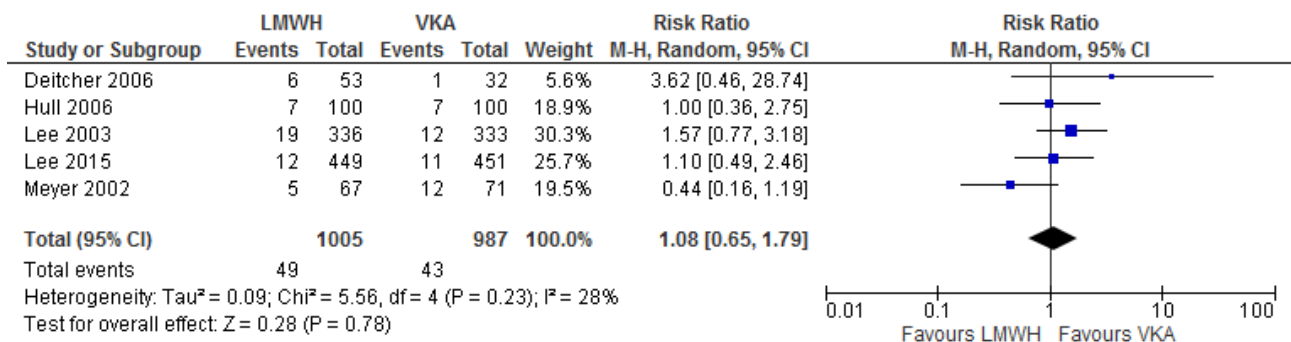


Fig. B. LMWH vs. VKA: VTE



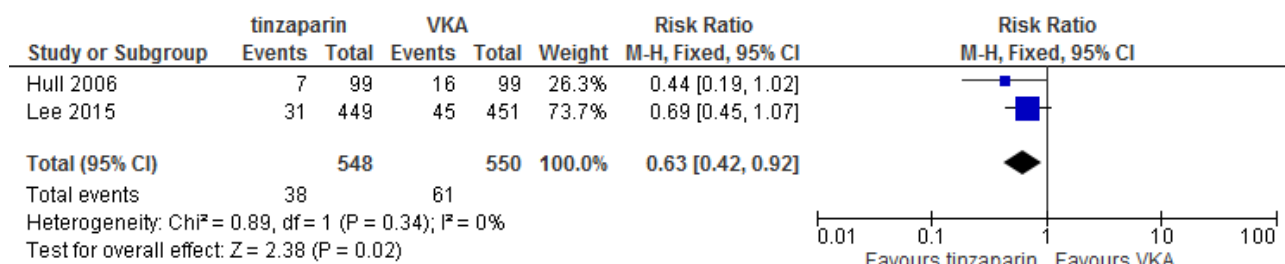
GRADE: High evidence

Fig C. LMWH vs. VKA: Større blødning



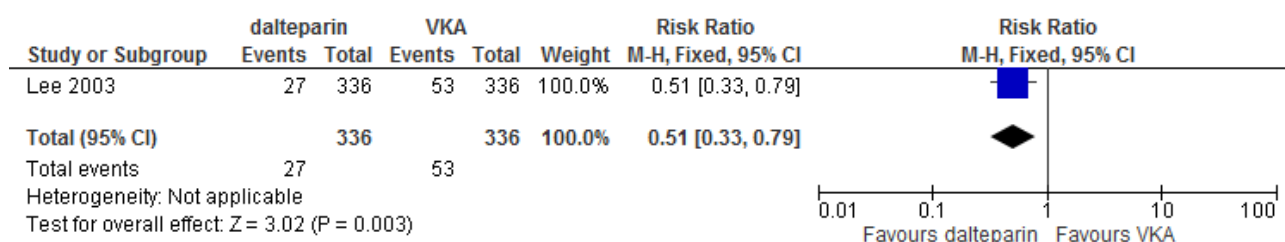
GRADE: Moderate evidence. Impression

Fig D. Tinzaparin vs. VKA: VTE



GRADE: Moderate evidence. Impression

Fig E. Dalteparin vs. VKA: VTE



GRADE: Moderate evidence. Impression

Fig F. Enoxaparin vs. VKA: VTE

