



Praktisk veileder ved behandling av dyp venetrombose og lungeemboli

Utarbeidet av Pål Falck* og dr. med. Ellen Brodin,
Akershus universitetssykehus HF.

**Tidligere medisinsk rådgiver, Pfizer*

DYP VENETROMBOSE (DVT)

SYKDOMSBILDE¹

DVT er trombedannelse i de store, dype venene, spesielt i lår, bekken og legg. DVT er den tredje vanligste kardiovaskulære lidelse og i Norge er det ca. 6000 tilfeller i året. Insidensen øker betydelig etter 40-50 års alderen. Lungeemboli kan påvises i opptil 50% av DVT-tilfellene.

Risikofaktorer for DVT

Akutte tilstander:

Brudd, traume, operasjon, dehydrering, immobilisering og infeksjon.

Underliggende sykdommer:

Aktiv kreftsykdom, hjertesvikt, hormonbehandling, nyresvikt, graviditet, fødsel, fedme, inflammatorisk tarmsykdom, tidligere venøst tromboemboli, ervervet antifosfolipidsyndrom (APS), autoimmune sykdommer, diabetes.

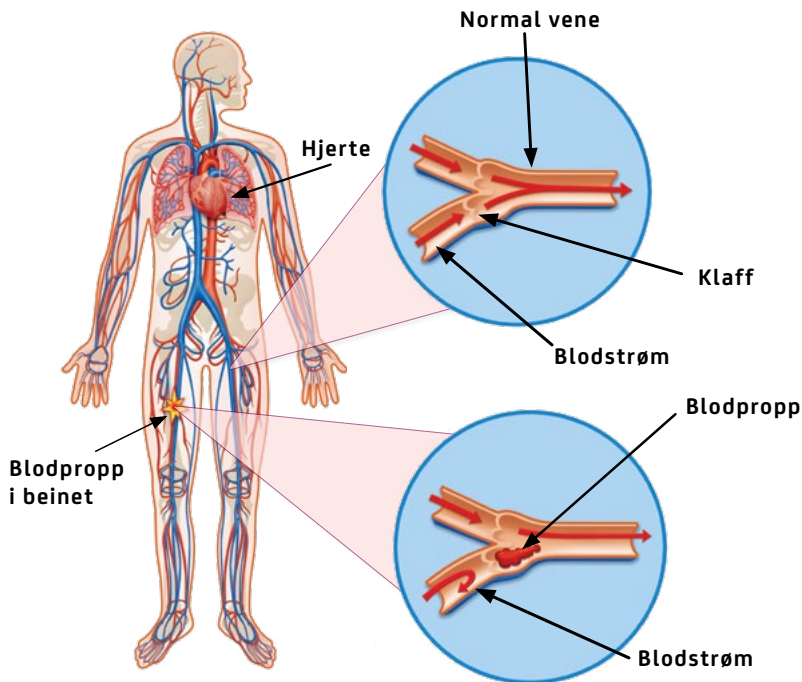
Medfødt disposisjon:

Arvelige defekter i koagulasjonssystemet som f.eks. Faktor V Leiden mutasjon, antitrombin mangel, mangel på protein C og S, protrombin genmutasjon.

SYMPTOMER¹

Vanlige kliniske funn som gir varierende grad av plager:

- Smerte i ro og ved gange. Lindres ofte ved elevasjon av den hovne foten
- Ensidig legggødem, rødhet og økt hudtemperatur på affisert side
- Venestuvning i overflatiske vener
- Ømhet ved palpasjon langs vener i tykkleggen
- Subfebrilitet er vanlig
- Typiske betennelsestegn som smerte, varme, rødhet, hevelse og nedsatt funksjon, er *ikke* alltid tilstede ved DVT



DIAGNOSE¹

Hos alle pasienter med symptomer eller tegn som gir mistanke om DVT skal det gjøres en vurdering av *klinisk sannsynlighet* ved hjelp av forenklet Wells DVT skår (se s. 6). Den kliniske vurderingen med blodprøvesvar (d-dimer) vil være avgjørende for om pasienten henvises videre til røntgenavdelingen for videre diagnostikk med ultralyd.

Pasienter med lav klinisk risiko for DVT med positiv d-dimer ($\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$) og personer med høy klinisk risiko for DVT (DVT skår ≥ 2) henvises til ultralyd av aktuelle ekstremitet.

Ved symptomatologi, positiv d-dimer ($\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$), samt inkonklusiv ultralydundersøkelse vurderes supplerende undersøkelser som CT angiografi eller venografi.

LUNGEEMBOLI (LE)

SYKDOMSBILDE

LE er en okklusjon av en eller flere lungearterier.

SYMPTOMER⁴

Vanlige kliniske funn:

- Akutte brystmerter med dyspné, takypné og takykardi, hoste, og i noen tilfeller også lavgradig feber og/eller hemoptyse
- Mange tilfeller av LE blir oversett, og legen må derfor tenke på tilstanden ved uklare eller vage symptomer dersom disponerende faktorer er til stede
- Symptomene er avhengige av utbredelse og lokalisasjon, og om det utvikles lungeinfarkt

Massiv lungeemboli (ca 5% av LE)

- Obstruksjon av store lungearterier som gir akutt sirkulatorisk kollaps med kraftige brystmerter, uttalt dyspné, cyanotisk hudfarge, akutt høyre ventrikkelsvikt, besvimelsestendens og rask sjokkutvikling
- Pasienten har svak puls og lavt blodtrykk, lav puls, blek og kaldsvettende

Submassive lungeembolier (ca. 10-15% av LE)

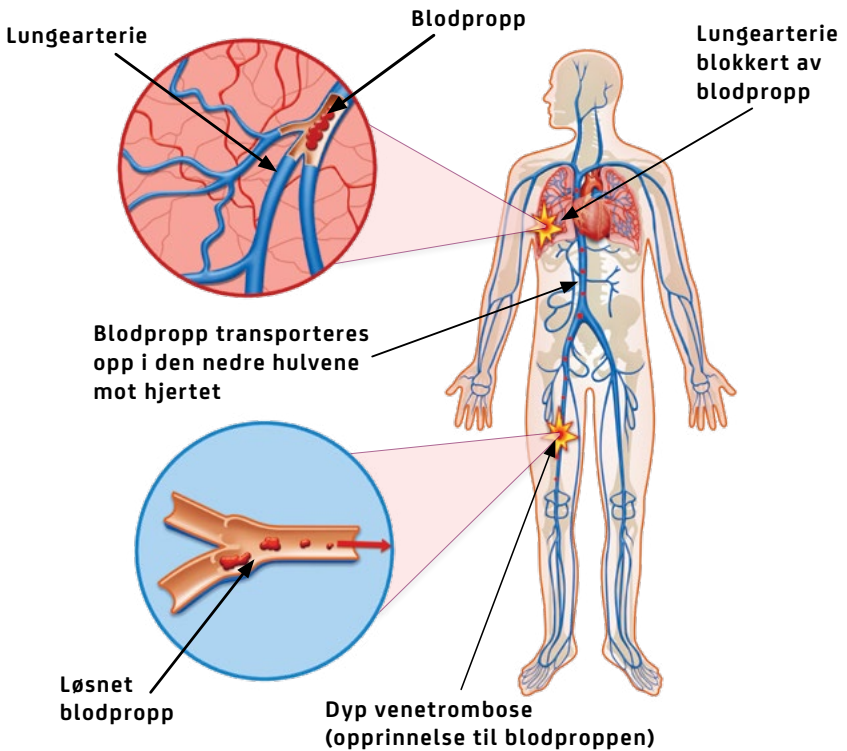
Sirkulatorisk stabile pasienter hvor det ekkokardiografisk påvises høyre ventrikkel hypokinesi.

Non-massive lungeembolier (80%)

Sirkulatorisk stabile pasienter uten affeksjon av høyre ventrikkel. Ofte ingen dyspné men pleurale smerter.

DIAGNOSE⁴

Klinisk vurdering og D-dimer er lite spesifikke undersøkelser og kan ikke alene være diagnostisk. Det gjøres derfor en systematisk klinisk vurdering basert på forenklet Geneva skår (se s. 7). Pasienter med lav klinisk risiko for LE (Geneva skår ≤ 2) med positiv d-dimer ($\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$) og stabile pasienter med høy klinisk risiko for LE (Geneva skår > 2) henvises til CT lungeemboli



protokoll. Lungescintigrafi (ventilasjon og perfusjon) kan være et alternativ ved kontraindikasjoner mot CT ved f.eks. kontrastallergi eller alvorlig nyresvikt. Den er et likestilt alternativ til CT for gravide kvinner eller for yngre kvinner med sikte på å begrense stråledose til mammae, men gir flere inkonklusive resultat.

For pasienter med lav klinisk risiko for LE og negativ d-dimer ($<0,5 \mu\text{g/ml}$) avsluttes utredning med tanke på LE og man vurderer annen utredning/henvisning.

NÅR HENVISE

Ved mistanke om lungeemboli skal pasienten øyeblikkelig innlegges.

WELLS DVT SKÅR OG GENEVA SKÅR

Forenklet Wells DVT skår^{2,3,5} Klinisk sannsynlighet for DVT

TEGN	SKÅR	✓
Aktiv kreftsykdom (pågående eller behandling siste 6 måneder eller palliativ fase)	1	
Paralyse, parese eller nylig gipsimmobilisering av underekstremitet	1	
Nylig sengeleie ≥ 3 d eller større kirurgi med generell eller regional anestesi siste 12 uker	1	
Lokalisert smerte langs de dype venestammene*	1	
Hevelse i hele benet	1	
Symptomatisk legg ≥ 3 cm større omkrets enn asymptomatisk side*	1	
Pitting ødem i symptomatisk legg*	1	
Kollaterale velfylte overfladiske vener (ikke varicer)*	1	
Tidligere dokumentert dyp venetrombose	1	
En alternativ diagnose er minst like sannsynlig som dyp venetrombose	-2	
Total forenklet Wells DVT score		

TOLKNING AV WELLS SKÅR			
Skår	DVT sannsynlighet	DVT sannsynlighet	Andel av pasientene
≥ 3	Høy	ca. 75%	ca. 20%
1-2	Middels	ca. 20%	ca. 35%
≤ 0	Lav	ca. 3%	ca. 45%

*Ved symptomer i begge ben – bruk det benet som gir mest symptomer.

Diagnosen DVT stilles ved ultralyd vener (kompresjons-ultralyd), subsidiært venografi. Dette utføres ved høy klinisk sannsynlighet for DVT og/eller ved høy D-dimer.

Forenklet Geneva skår⁶ for lungeemboli

TEGN	SKÅR	✓
Tidligere DVT eller LE	1	
Hjertefrekvens (slag/min) 75-94 (1 poeng) eller Hjertefrekvens (slag/min) ≥ 95 (2 poeng)	1 eller 2	
Kirurgi eller fraktur siste måned	1	
Hemoptyse	1	
Aktiv kreftsykdom	1	
Unilateral smerte i underekstremitet	1	
Palpasjonsømheter langs karstrengen eller unilateralt ødem i underekstremiteten	1	
Alder > 65 år	1	
Total forenklet Geneva skår		

KLINISK SANNSYNLIGHET VED FORENKLET GENEVA SKÅR:	
LE usannsynlig	≤ 2 poeng
LE sannsynlig	> 2 poeng

Diagnosen lungeemboli settes ved hjelp av CT lungearterier/VP-scintigrafi. Dette utføres ved høy klinisk sannsynlighet for LE og/eller ved høy D-dimer.

BEHANDLING DVT/LE

Behandlingsmål ved DVT er å hindre lungeemboli, residiv av VTE og utvikling av posttrombotisk syndrom. Ved behandling av LE er målet å hindre død, øke lungeperfusjonen og bedre lungefunksjonen på sikt.

AKUTTBEHANDLING⁸

Antikoagulasjonsbehandling:

ELIQUIS peroral behandling kan startes direkte uten innledende behandling med lavmolekylært heparin⁸

Uten initial behandling med lavmolekylært heparin (LMWH)

- Eliquis (apixaban) 10 mg x 2 i 1 uke, deretter 5 mg x 2

Akuttbehandling ved sterk mistanke om LE

- Oksygen, 5-10 l/min
- Forsiktig hos pasienter med KOLS, 1-2 l/min inntil avklaring
- Morfin, 5-10 mg i.v. ved smerter og angst (*Obs! Forsiktig ved KOLS*)
- Ved lang transporttid start ELIQUIS peroral behandling eller LMWH

Pasienter som har fått diagnostisert LE skår i hht. sPESI skår. Pasienter som har sPESI skår 0 kan behandles poliklinisk.

sPESI score Pulmonary Embolism⁹

(simplified Pulmonary Embolism Severity Index)

Predicts 30-day mortality in patients with PE, with fewer criteria than the original PESI

Clinical variable	sPESI score	Fill in
Age >80	1 point if age >80	
History of cancer	1 point	
Cardiopulmonary Disease	1 point	
Heart rate \geq 110/min	1 point	
Systolic BP <100 mmhg	1 point	
O ₂ saturation < 90%	1 point	
Total		
0 point = 30 day mortality risk 1.0% (95% CI, 0.0%-2.1%)		
\geq 1 point(s) = 30 day mortality risk 10.9% (95% CI, 8.5%-13.2%)		

VIDERE BEHANDLING OG LANGTIDSBEHANDLING

Behandlingsvarighet:^{1,4,7}

- Førstegangs distal DVT: 3 måneder
- Førstegangs proksimal DVT eller LE og med kjent akutt utløsende årsak: tilstrebes 3 måneder
- Førstegangs idiopatisk proksimal DVT eller LE: minimum 3 måneders behandling og vurdering for langvarig behandling ved lav eller moderat blødningsrisiko
- Ved gjentatte VTE episoder eller dersom annen permanent disposisjon foreligger, vurderes langvarig antikoagulasjon

Anbefalt behandling med ELIQUIS⁸

- Eliquis (apixaban): 5 mg x 2

FOREBYGGENDE LANGTIDSBEHANDLING MED ELIQUIS⁸

Etter behandlingen av VTE er avsluttet, kan videre profylaktisk behandling vurderes individuelt):

- Eliquis (apixaban): 2,5 mg x 2

Pasienter med aktiv kreft

Pasienter med aktiv kreft kan ha større risiko for både venøs tromboembolisme og blødninger. Når apixaban vurderes til behandling av DVT eller PE hos kreftpasienter, skal nytte-risiko nøye vurderes (se også pkt. 4.3).

Tillegg ved medikamentell behandling av massiv LE:

- Trombolyse overveies

* NOAK = Ikke-vitamin K antagonist oral antikoagulant

BEHANDLING AV SPESIELLE PASIENTGRUPPER

Gravide

Nyoppstått trombose i svangerskapet behandles med full dose (vektjustert) LMV heparin dosert to ganger daglig (Fragmin 100 IE/kg x 2), gjennom hele svangerskapet og minst 6 uker etter fødsel (minimum totalbehandling 3 mnd). Spesielle forhåndsregler ved fødsel. Konsulter hematolog om kontroll og oppfølging. Dersom trombosen oppstår tett opptil termin kan det være aktuelt å starte behandling med ufraksjonert heparin i stedet for LMV heparin. Antikoagulasjonsbehandling seponeres ved tegn på aktiv fødsel. Dersom det går mer en 12 timer fra siste terapeutiske dose til fødsel kan pasienten få profylakse dose LMV heparin.

Pasienter med BMI >30 eller vekt over 120 kg

Det anbefales ikke oppstart av NOAC grunnet manglende dokumentasjon i denne pasientgruppen. Her anbefales warfarin med overlappende behandling med LMV heparin.

VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON

ELIQUIS tabletter til behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne.

VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON:

- Ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Ikke anbefalt til pasienter med kunstige hjerteklaffer
- Kontraindisert ved tilstander som gir økt risiko for alvorlig blødning. Dette kan inkludere gjeldende eller nylig gastrointestinal blødning, tilstedeværelse av ondartede svulster med høy risiko for blødning eller ved samtidig bruk av andre antikoagulantia
- Apiksaban er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile, eller som kan få trombolyse eller pulmonal embolektomi
- Før oppstart av apixaban ved behandling av DVT og LE hos pasienter med kreft, skal man gjøre en nøye vurdering av fordeler versus risiko
- Noen krefttyper, som hjernetumor, cerebral metastase og akutt leukemi ble ekskludert fra studien som undersøkte bruk av Eliquis som behandling av DVT og LE til pasienter med aktiv kreft

DOSERING:

Anbefalt dosering er 10 mg tatt 2 ganger daglig i de første 7 dagene etterfulgt av 5 mg tatt oralt 2 ganger daglig. Anbefalte dosering av apiksaban ved forebygging av tilbakevendende DVT og LE er 2,5 mg tatt oralt 2 ganger daglig, initiert etter fullført 6 måneders behandling.

BIVIRKNINGER:

Vanlige bivirkninger ved bruk av ELIQUIS er økt blødningsforekomst. Pasienten bør følges nøye med tanke på tegn til blødning, som kontusjonsblødning, neseblødning, hematom, hematuri og GI-blødning. Andre vanlige bivirkninger kan være anemi, trombo-cytopeni og hudutslett. Alvorlige blødninger som hjerneblødning og abdominal blødning er definert som sjeldne bivirkninger.

RESEPTGRUPPE: C

REFUSJON:

Refusjon 2B01A F02 og refusjonskoder: Apiksaban – 2.5mg og 5 mg.
Refusjonsberettiget bruk: Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter.

ICPC: K93 LUNGEEMBOLI

ICPC: K94 DYP VENETROMBOSE

ICD: I26 LUNGEEMBOLI

ICD: I82 ANNEN EMBOLI OG TROMBOSE I VENER

Vilkår: Ingen spesifisert

PAKNINGER OG PRISER:

Eliquis 2.5mg: 20 stk. (blister) kr 284,80, 168 stk. (blister) kr 2118,50.

Eliquis 5mg: 28 stk. (blister) kr 384,20, 168 stk. (blister) kr 2118,50.

For fullstendig informasjon, se ELIQUIS preparatomtale og SPC tilgjengelig på www.legemiddelverket.no

REFERANSER

1. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Dyp venetrombose. <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hjertekar/tilstander-og-sykdommer/tromboembolisk-sykdom/dyp-venetrombose/> (Lastet januar 2021)
2. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et. al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997 Dec 20-27;350(9094):1795-8.
3. NICE clinical guideline 144. Venous thromboembolic diseases. NICE 2020. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg144>.
4. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Lungeemboli. <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hjertekar/tilstander-og-sykdommer/tromboembolisk-sykdom/lungeemboli/> (Lastet januar 2021)
5. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5 Suppl 1:41-50.
6. Klok, Mos, Nijkeuter et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2008 Oct 27;168(19):2131-6
7. Vandvik PO, Kristiansen A, Brandt L, Berge E, Dahm AE, Halvorsen S, Sandset PM. Retningslinje for antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse, V1.2. Lastet juni 2017. <https://www.magicapp.org/app#/guideline/578>.
8. ELIQUIS (Apixaban) Preparatomtale (SPC), www.legemiddelverket.no
9. Jiménez D et al. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1383-1389.

