

## Baggrundsnotat for farmakologisk tromboseprofylakse til medicinske patienter

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 behandlings-områder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

|                         |  |   |
|-------------------------|--|---|
| <b>Målgruppe</b>        | Afdelinger, som behandler patienter med medicinske tilstande<br>Lægemiddelkomitéer<br>Sygehusapoteker  |   |
| <b>Udarbejdet af</b>    | Fagudvalget for Lægemidler til Antitrombotisk Forebyggelse og Behandling, samt Lægemidler til trombocythæmning hos Patienter med Cardiologiske Lidelser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin |   |
| <b>Godkendt af RADS</b> | 11. november 2015  | Version: 2.0<br>Dok.nr: 201808<br>Offentliggjort: November 2015 |

### Indholdsfortegnelse

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

## 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

- Stillingtagen til farmakologisk tromboseprofylakse til medicinske patienter skal foretages på baggrund af en samlet vurdering af den enkelte patients tromboserisiko og blødningsrisiko
- Denne risikovurdering skal baseres på veldokumenterede scoringssystemer
- Til forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) anvendes fondaparinux eller et lavmolekylært heparin (LMWH), medmindre dette ikke tåles
- De tre lavmolekylære hepariner (dalteparin, enoxaparin, tinzaparin) og fondaparinux er ligeværdige valg
- Farmakologisk tromboseprofylakse til akut syge medicinske patienter ud over indlæggelsesperioden er ikke indiceret.

## 3 Forkortelser

|      |  |
|------|--|
| DVT  | Dyb venøs trombose                         |
| GFR  | Glomerulær filtrationshastighed            |
| HIT  | Heparin-induceret trombocytopeni           |
| LMWH | Lavmolekylært heparin                      |
| NOAK | Non-VKA orale antikoagulantia              |
| RADS | Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin |
| UFH  | Ufraktioneret heparin                      |
| VKA  | Vitamin K-antagonist                       |
| VTE  | Venøs tromboemboli (DVT og lungeemboli)    |

## 4 Baggrund

### 4.1 Introduktion

Indlagte patienter har en øget risiko for VTE (1). Den gennemsnitlige incidens af VTE, justeret for alder og køn, er over 100 gange højere hos hospitalsindlagte patienter i forhold til lokalsamfundets beboere (2), og mere end en tredjedel af VTE-tilfælde, der udvikles i ambulans forløb forekommer hos patienter, der har været indlagt i de forudgående 3 måneder (3).

En lang række undersøgelser har vist, at man ved tromboseprofylakse med LMWH kan reducere incidensen af VTE både efter kirurgi og hos akut syge medicinske patienter (4-6). Hos kirurgiske patienter afhænger tromboserisikoen primært af det foretagne indgreb. Højest risiko for postoperativ VTE findes her efter hofte- og knæalloplastik og hos opererede cancerpatienter.

Blandt medicinske patienter er det vanskeligt at opstille solide kriterier for, hvilke patienter der bør have tromboseprofylakse. I den første større randomiserede, placebokontrollerede undersøgelse af LMWH som tromboseprofylakse til medicinske patienter, MEDENOX (7), inkluderede man bredt patienter med hjerte- eller lungeinsufficiens, samt patienter med akut infektion eller inflammation. Undersøgelsen viste, at enoxaparin 40 mg sc x 1 dgl. medførte en statistisk signifikant reduktion af forekomsten af venografisk påvist VTE (5,5 % versus 14,9 %,  $p < 0,001$ ). Symptomatisk VTE forekom langt sjældnere (1,8 % vs. 1,9 %), og forskellen var her ikke signifikant.

Siden er der udført flere undersøgelser, der dokumenterer, at man med profylaktiske doser af LMWH eller fondaparinux kan forebygge udvikling af VTE hos akut syge medicinske patienter. Når farmakologisk tromboseprofylakse alligevel kun anvendes i beskedent omfang, skyldes det, dels at dokumentationen er baseret på enten forskelle i forekomsten af asymptomatisk VTE eller metaanalyser af symptomatiske tilfælde hos en meget blandet patientpopulation, dels at symptomatiske tilfælde er sjældne, og dels at et nyere mortalitetsstudie ikke viste nogen effekt (8).

Hyppigheden af større blødningskomplikationer ved farmakologisk tromboseprofylakse er typisk 0,5-1 % ved 1-2 uger behandling, men kan i nogle tilfælde være langt højere. Risikoen for symptomatisk VTE bør kunne reduceres mindst tilsvarende for at behandling kan anbefales.

#### **4.2 Patientgrundlag**

Prævalensen i Danmark af indlagte medicinske patienter med høj risiko for udvikling af VTE og dermed indikation for tromboseprofylakse er ukendt. I IMPROVE og VTE-VALOURR studierne udgjorde patienter med høj VTE-risiko 6 % af det samlede antal patienter (9,10). Blandt cancerpatienter i kemoterapi afhænger VTE-risikoen i betydelig grad af grundmorbus og arten af kemoterapi. Skønsmæssigt vil 10-30 % af patienterne have høj VTE-risiko.

### **5 Lægemidler**

RADS har vurderet følgende lægemidler:

- B01 AB01, Ufraktioneret heparin
- B01 AB04, dalteparin
- B01 AB05, enoxaparin
- B01 AB10, tinzaparin
- B01 AE03, argatroban
- B01 AF01, rivaroxaban
- B01 AF02, apixaban
- B01 AX05, fondaparinux

## **6 Metode**

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg ([www.rads.dk](http://www.rads.dk)).

Vurderingen af, hvilke patienter som, ud fra en risikostratificering, må forventes at have gavn af tromboseprofylakse er baseret på store registerstudier, som efterfølgende er valideret i RCT med anvendelsen af LMWH.

Valg af lægemiddel og profylakselængde er baseret på RCT.

### **6.1 Kliniske spørgsmål**

Hvordan finder man de medicinske højrisiko patienter, som forventes at få gavn af farmakologisk tromboseprofylakse?

Hvilke lægemidler kan anses for ligestillede til medicinske højrisiko patienter?

Hvor lang tid gives profylakse til medicinske højrisikopatienter?

### **6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål**

#### **Population**

- Indlagte medicinske patienter med høj VTE-risiko
- Indlagte kemoterapibehandlede cancerpatienter med høj VTE-risiko

#### **Interventioner**

- Dalteparin 5.000 IE sc x 1 dgl.
- Enoxaparin 40 mg sc x 1 dgl.
- Tinzaparin 4.500 IE sc x 1 dgl.
- Heparin 5.000 IE sc x 2 dgl.
- Fondaparinux 2,5 mg sc x 1 dgl.

#### **Komparatorer**

- Placebo/ingen behandling

#### **Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål**

- Symptomatisk DVT inden for 90 dage fra indlæggelsesdatoen
- Symptomatisk lungeemboli inden for 90 dage fra indlæggelsesdatoen
- Mortalitet inden for 90 dage fra indlæggelsesdatoen
- Større blødning i behandlingsperioden

### **6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse**

To opdaterede Cochrane-rapporter (11, 12) danner basis for litteratursøgningen, som er suppleret med søgning i [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

## 7 Effekt og bivirkninger

### Hvordan udvælges de patienter som har gavn af tromboseprofylakse?

I MEDENOX-studiet, der som nævnt i introduktionen, var det første randomiserede studie af medicinske patienter og inkluderede en meget blandet population, opstod symptomatisk VTE hos ca. 2 % af patienterne i både enoxaparin og placebogruppen (7). Med nyere kriterier for risikostratificering er det muligt at udpege grupper af patienter med højere VTE-risiko. Der er udviklet forskellige algoritmer til risikostratificering, men mange er baseret på små patient-materialer og er ikke blevet valideret.

#### Risiko-stratificering på basis af registerstudier

I registerstudiet International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) omfattende 15.156 medicinske patienter, som ikke fik medicinsk tromboseprofylakse, udviklede 184 patienter symptomatisk VTE inden for 3 måneder efter indlæggelsen (9).

På baggrund af registerdata udarbejdede man et scoringssystem til vurdering af VTE-risiko. Scoringssystemet er siden blevet valideret i en anden stor undersøgelse (VTE-VALOURR), hvor der ved 41.486 indlæggelser af 28.744 patienter påvist 1240 tilfælde af VTE (10). Scoringssystemet betegnes ImpACT-ILL (Immobilisation, Previous VTE, Age >60 years, Cancer, known Thrombophilia, ICU/CCU stay, and Lower Limb paralysis) og omfatter følgende patientkarakteristika:

| ImpACT-ILL scoring           |       |
|------------------------------|-------|
| VTE risikofaktorer           | Point |
| Tidligere VTE                | 3     |
| Kendt trombofili             | 2     |
| Paralytisk ben               | 2     |
| Aktiv cancer                 | 2     |
| Immobilisering $\geq 7$ dage | 1     |
| Indlagt i intensiv afd.      | 1     |
| Alder over 60 år             | 1     |
| Samlet score                 | sum   |

| Scoring for VTE-risiko hos akut syge medicinske patienter | Lav risiko (Score 0-1) | Moderat risiko (Score 2-3) | Høj risiko (Score $\geq 4$ ) |
|---|------------------------|----------------------------|------------------------------|
| <b>IMPROVE</b>  |                        |                            |                              |
| Andel af patienter  | 68,6 %                 | 24,8 %                     | 6,5 %                        |
| Patienter med VTE   | 0,5 %                  | 1,3 %                      | 4,7 %                        |
| <b>VTE-VALOURR</b>  |                        |                            |                              |
| Andel af patienter  | 63,3 %                 | 31,1 %                     | 5,5 %                        |
| Patienter med VTE   | 0,2 %                  | 1,0 %                      | 4,2 %                        |
| <b>IMPROVE+VTE-VALOURR</b>                                |                        |                            |                              |
| Andel af patienter  | 65,6 %                 | 28,4 %                     | 6,0 %                        |
| Patienter med VTE   | 0,3 %                  | 1,1 %                      | 4,4 %                        |

ImpACT-ILL er baseret på undersøgelse af et meget stor antal patienter indlagt i medicinske afdelinger på amerikanske og canadiske hospitaler, og med god overensstemmelse mellem resultaterne af IMPROVE og VTE-VALOURR må scoringssystemet betragtes som et vigtigt værktøj til at identificere patienter med høj VTE-risiko.

Cancerpatienter har generelt højere risiko for udvikling af VTE end andre medicinske patienter. I 2008 præsenterede Khorana et al. en algoritme til vurdering af VTE-risiko hos cancerpatienter. Patientmaterialet bestod af i alt 4.066 cancerpatienter, hvoraf 2,2 % udviklede VTE (13).

Algoritmen blev udarbejdet på data fra 2/3 af patienterne og valideret på den sidste tredjedel. De opstillede følgende scoringssystem:

| Khorana-score   |       |
|---|-------|
| VTE risikofaktorer  | Point |
| Cancer med meget høj VTE-risiko<br>(pancreas, ventrikel)                  | 2     |
| Cancer med høj VTE-risiko<br>(lunger, lymfom, blære, testis, gyn. cancer) | 1     |
| Trombocytal over 350 mia/l inden kemo                                     | 1     |
| Leukocytal over 11 mia/l inden kemo                                       | 1     |
| Hgb. under 6,2 mmol/l   | 1     |
| BMI 35 kg/m <sup>2</sup> eller højere                                     | 1     |
| Samlet score  | Sum   |

Der fandtes god overensstemmelse mellem resultaterne i deriveringskohorten og valideringskohorten.

| Incidens af VTE hos cancerpatienter i kemoterapi | Antal patienter (N) | Lav risiko (Score 0) | Moderat risiko (Score 1-2) | Høj risiko (Score ≥3) |
|--|---------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------|
| Khorana, oprindelig kohorte (2008)               | 2701                | 0,8 %                | 1,8 %                      | 7,1 %                 |
| Khorana, valideringskohorte (2008)               | 1365                | 0,3 %                | 2,0 %                      | 6,7 %                 |
| Ay et al. (2010)                                 | 819                 | 1,5 %                | 6,7 %                      | 17,7 %                |
| Moore et al. (2011)                              | 931                 | 13,0 %               | 17,1 %                     | 28,2 %                |
| Verso et al. (2012)                              | 381                 | 0,4 %                | 2,6 %                      | 11,1 %                |
| Mandala et al. (2012)                            | 1412                | 1,5 %                | 4,8 %                      | 12,9 %                |
| Vægtet median                                    |                     | 0,8 %                | 2,0 %                      | 7,1 %                 |

En række senere studier har bekræftet korrelation mellem Khorana-score og VTE-incidens, men undersøgelserne viser højere incidens af VTE ved høj score end i Khorana et al.'s studie. Ay et al. har foreslået, at maligne gliomer skal medregnes til cancertyper med meget høj VTE-risiko og foreslog endvidere, at scoringssystemet blev suppleret med 1 point for forhøjet sP-selectin og 1 point for forhøjet D-dimer (14). Moore et al. og Verso et al. har foreslået, at behandling med cisplatin skal give et ekstra point (15, 16). Verso et al. gav desuden 1 point yderligere ved behandling med gemcitabin (16).

#### *Validering af score-systemer i RCT*

Khorana-score har givet idégrundlag til en vurdering af VTE-risikoen hos cancerpatienter i kemoterapi. Senere forslag til ændringer af scoringssystemet synes velbegrundede, men er ikke validerede. Verso et al. randomiserede i PROTECHT-studiet 1.150 cancerpatienter til placebo og tromboseprofylakse med LMWH (Nadroparin 3.800 IE dgl.) under kemoterapi, maks. 4 måneder.

Efter studiets afslutning scorede man patienternes VTE-risiko. Hos patienter med Khorana score  $\geq 3$  var VTE-incidensen: nadroparin 3/70 (4,3 %), placebo 5/45 (11,1 %) (RR 0,38. 95 % CI 0,09-1,53. NNT 15). Med undersøgernes modificerede Khorana-score (PROTECHT-score)  $\geq 3$  var VTE-incidensen: nadroparin 5/225 (2,2 %), placebo 10/124 (8,1 %) (RR 0,27. 95 % CI 0,09-0,78. NNT 17). Den bevarede effekt af LMWH-profylakse ved brug af PROTECHT-score tyder på, at man ved stillingtagen til brug af LMWH-profylakse bør tage hensyn til, om patienterne behandles med kemoterapeutika, som er forbundet med særlig høj risiko for VTE, fx cis-platin og gemcitabin (16).

RADS anbefaler, at ImpACT-ILL-score anvendes ved vurdering af VTE-risikoen i et blandet medicinsk klientel, mens Khorana-score anvendes ved vurdering af VTE-risikoen hos cancerpatienter i kemoterapi.

### Blødningsrisiko

Hos nogle patienter med høj VTE-risiko kan det være indiceret at afstå fra farmakologisk tromboseprofylakse på grund af høj blødningsrisiko. Blødningsrisikoen kan vurderes med IMPROVE-score (17):

| IMPROVE-score<br>Risikofaktorer for blødning | Point |
|--|-------|
| Moderat nyreinsufficiens (GFR 30-59 ml/min)  | 1,0   |
| Mandligt køn                                 | 1,0   |
| Alder 40-84 år                               | 1,5   |
| Aktiv cancer                                 | 2,0   |
| Reumatisk sygdom                             | 2,0   |
| Centralt venekateter                         | 2,0   |
| Indlagt i intensiv afdeling                  | 2,5   |
| Svær nyreinsufficiens (GFR <30 ml/min)       | 2,5   |
| Leverinsufficiens (INR >1,5)                 | 2,5   |
| Alder $\geq 85$ år                           | 3,5   |
| Trombocytal <50 mia/l                        | 4,0   |
| Blødning <3 måneder før indlæggelsen         | 4,0   |
| Aktivt gastroduodenalt ulcus                 | 4,5   |
| Samlet score                                 | sum   |

| IMPROVE-score<br>Blødningsrisiko | Score      | Patienter     | Større blødning | Anden blødning* |
|----------------------------------|------------|---------------|-----------------|-----------------|
| Lav blødningsrisiko              | <7,0       | 8476 (90,3 %) | 0,4 %           | 1,5 %           |
| Høj blødningsrisiko              | $\geq 7,0$ | 912 (9,7 %)   | 4,1 %           | 7,9 %           |

IMPROVE-blødningsscore er ikke valideret, men baseret på et så stort antal patienter, at det er relevant at præsentere det som en anvendelig metode til vurdering af blødningsrisikoen hos medicinske patienter. Andre kendte scoringssystemer er HAS-BLED (18) og HEMORR<sub>2</sub>HAGES (19), men disse systemer kan udelukkende anvendes til vurdering af blødningsrisiko ved antikoagulationsbehandling af patienter med atrieflimren. Til patienter med høj VTE-risiko, hvor farmakologisk tromboseprofylakse undlades på grund af høj blødningsrisiko (IMPROVE-score  $\geq 7$ ), kan man anvende mekanisk tromboseprofylakse, fx graduerede kompressionsstrømper (20). Denne vejledning tager ikke stilling til værdien af de forskellige mekaniske profylaksemetoder.

RADS anbefaler, at IMPROVE-score anvendes til vurdering af blødningsrisiko.

### Hvilke lægemidler kan anvendes?

I langt de fleste studier af tromboseprofylakse til medicinske patienter er der anvendt ufraktioneret heparin (UFH) eller LMWH. LMWH foretrækkes frem for UFH, da risikoen for blødningskomplikationer og heparin-induceret trombocytopeni (HIT) er mindre (9). Der er ikke dokumenteret forskelle på de forskellige LMWH i effekt eller sikkerhed ved anvendelse som tromboseprofylakse, og midlerne betragtes derfor som ligestillede. Fondaparinux kan anvendes som alternativ til LMWH og til patienter, der tidligere har haft HIT, medmindre patienten har nyresvigt (GFR <30 ml/min). Patienter, som under heparinprofylakse udvikler HIT og har nyresvigt, behandles med argatroban.

De aktuelt foreliggende studier, hvor NOAK (apixaban, rivaroxaban) er sammenlignet med LMWH som tromboseprofylakse til medicinske patienter, har vist sammenlignelig effekt, men højere incidens af blødningskomplikationer for NOAK (21, 22). Disse midler anbefales derfor ikke som tromboseprofylakse til medicinske patienter.

### Konklusion om forskelle mellem lægemidlerne:

- De tre LMWH og fondaparinux er ligeværdige mht. forebyggelse af VTE og blødningsrisiko (lav evidens)\*
- Fondaparinux kan anvendes hos patienter med tidligere HIT
- Patienter med nyresvigt som udvikler HIT kan anvende argatroban.

\*På baggrund af blandet høj og lavrisiko patientpopulation og manglende sammenligning mellem lægemidlerne.

### Hvor lang tid gives profylakse?

Til akut syge medicinske patienter med høj IMPACT-ILL score indledes tromboseprofylakse straks ved indlæggelsen. Da risikoen for VTE oftest falder væsentligt efter indlæggelsen, vil risikoen for blødningskomplikationer i reglen være prohibitiv for langvarig profylakse. Tromboseprofylaksen kan i reglen ophøre, når patienten udskrives. Ved langvarig indlæggelse gives tromboseprofylakse i 6-14 dage (11). Langtidsprofylakse kan dog være indiceret til patienter med vedvarende høj tromboserisiko, fx myelomatosepatienter, der behandles med anti-angiogenesemidler i kombination med kemoterapi eller steroider (23).

- Der er ikke evidens for at give forlænget profylakse til akut syge medicinske patienter udover 10-14 dage (ingen evidens).



## 8 Adherence

Injektionsbehandling kan påvirke adherence hos de relativt få patienter, hvor der findes indikation for fortsat tromboseprofylakse efter udskrivelse.

## 9 Håndtering af lægemidlerne

Der er foretaget en gennemgang af de lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter, som knytter sig til lægemidlerne. RADS konkluderer, at der her ikke er faktorer, som taler imod en ligestilling af lægemidlerne.

For håndtering af blødning henvises til supplement til baggrundsnotatet.

## 10 Værdier og præferencer

Hyppigheden af større blødningskomplikationer ved farmakologisk tromboseprofylakse er typisk 0,5-1 % ved 1-2 uger behandling, men kan i nogle tilfælde være langt højere.

RADS lægger vægt på, at risikoen for symptomatisk VTE bør kunne reduceres mindst tilsvarende for at behandling kan anbefales.

## 11 Konklusion vedr. lægemidlerne

Der er ikke evidens for klinisk relevante forskelle mellem de tre LMWH og fondaparinux, hvorfor de kan anvendes som ligeværdige førstevalg.

Fondaparinux kan anvendes hos patienter med tidligere HIT.

Ved HIT opstået under behandling med LMWH kan efter nøje overvejelse skiftes til argatroban, som er det eneste lægemiddel som er dokumenteret ved HIT.

NOAK bør ikke anvendes, da der ikke er tilstrækkelig dokumentation for effekt og sikkerhed. Foreløbige data tyder på større blødningsrisiko end LMWH.

|   | <b>Indlagte medicinske patienter med høj VTE-risiko</b> |
|---|---|
| <b>Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen</b><br>(Stærk anbefaling for) | dalteparin<br>enoxaparin<br>tinzaparin<br>fondaparinux  |
| <b>Overvej</b><br>(Svag anbefaling for)   |   |
| <b>Anvend ikke rutinemæssigt</b><br>(Svag anbefaling imod)                        | argatroban<br>UFH                                       |
| <b>Anvend ikke</b><br>(Stærk anbefaling imod)                                     | NOAK  |

|   | <b>Indlagte kemoterapibehandlede cancerpatienter med høj VTE-risiko</b> |
|---|---|
| <b>Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen</b><br>(Stærk anbefaling for) | dalteparin<br>enoxaparin<br>tinzaparin<br>fondaparinux                  |
| <b>Overvej</b><br>(Svag anbefaling for)   |   |
| <b>Anvend ikke rutinemæssigt</b><br>(Svag anbefaling imod)                        | argatroban<br>UFH   |
| <b>Anvend ikke</b><br>(Stærk anbefaling imod)                                     | NOAK  |

## 12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

### Indlagte medicinske patienter med høj VTE-risiko

| Lægemiddel   | Sammenligningsdosis | Sammenligningsperiode | Sammenligningsgrundlag |
|--------------|---------------------|-----------------------|------------------------|
| Dalteparin   | 5.000 IE x 1 dgl.   | 10 dage               | <b>50.000 IE</b>       |
| Enoxaparin   | 40 mg x 1 dgl.      | 10 dage               | <b>400 mg</b>          |
| Tinzaparin   | 4.500 IE x 1 dgl.   | 10 dage               | <b>45.000 IE</b>       |
| Fondaparinux | 2,5 mg x 1 dgl.     | 10 dage               | <b>25 mg</b>           |

### Indlagte kemoterapibehandlede cancerpatienter med høj VTE-risiko

| Lægemiddel   | Sammenligningsdosis | Sammenligningsperiode | Sammenligningsgrundlag |
|--------------|---------------------|-----------------------|------------------------|
| Dalteparin   | 5.000 IE x 1 dgl.   | 10 dage               | <b>50.000 IE</b>       |
| Enoxaparin   | 40 mg x 1 dgl.      | 10 dage               | <b>400 mg</b>          |
| Tinzaparin   | 4.500 IE x 1 dgl.   | 10 dage               | <b>45.000 IE</b>       |
| Fondaparinux | 2,5 mg x 1 dgl.     | 10 dage               | <b>25 mg</b>           |

### Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne 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. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

## 13 Kriterier for igangsætning af behandling

Det anbefales, at farmakologisk tromboseprofylakse tilbydes til akut indlagte medicinske patienter, hvor der findes begrundet mistanke om høj risiko for udvikling af VTE, og en skønnet lav risiko for blødningskomplikationer. Farmakologisk tromboseprofylakse er kontraindiceret ved høj blødningsrisiko (fx aktiv blødning, pågående antikoagulant behandling, medfødt eller erhvervet hæmostasedefekt, hypertension (>200/120 mm Hg)) og septisk endokardit.

## 14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Tromboseprofylakse med LMWH eller fondaparinux kræver ikke monitorering med koagulationsanalyser. Ved blødning og mistanke om overdosering bestemmes anti-faktor-Xa som mål for den antikoagulante effekt af LMWH eller fondaparinux. Under behandlingen bør injektionssteder observeres dagligt for påfaldende udvikling af purpura (mistanke om hæmostasedefekt) eller tegn på kløende immunreaktion, som ses ved heparinhypersensitivitet, og som også kan være første tegn på udvikling af immunmedieret HIT. Ved HIT kan der eventuelt opstå nekrose omkring injektionsstedet.

## 15 Kriterier for skift af behandling

Som standard anvendes LMWH eller fondaparinux. LMWH fravælges ved aktuel eller tidligere heparinhypersensitivitet eller immunmedieret, heparin-induceret trombocytopeni (HIT type II). I disse tilfælde kan fondaparinux eller argatroban anvendes.

Svær nyreinsufficiens (GFR <30 ml/min) kan medføre kritisk nedsat elimination af LMWH (især enoxaparin) og fondaparinux og indicere skift til ufraktioneret heparin, som primært elimineres ved metabolisering i leveren.

Hos patienter, som får blødningskomplikation under farmakologisk tromboseprofylakse, bør man overveje non-farmakologisk tromboseprofylakse (graduerede støttestrømper, intermitterende pneumatisk kompression af underekstremiteterne, fodpumpe eller temporært eller permanent vena cavafilter) (18).

## 16 Kriterier for seponering af behandling

Tromboseprofylakse gives almindeligvis alene under indlæggelsen eller i 1-2 uger efter en individuel vurdering. Længerevarende tromboseprofylakse kan overvejes i særlige tilfælde, hvis der fortsat skønnes at være høj tromboserisiko. Ved klinisk betydende blødning skal tromboseprofylaksen pauseres eller seponeres.

## 17 Algoritme

### Anbefaling om tromboseprofylakse til medicinske patienter (blandet population)

| Risiko for blødning                    | Risiko for VTE (ImPACT-ILL score) |                          |                     |
|--|-----------------------------------|--------------------------|---------------------|
|  | Lav VTE-risiko (0-1)              | Moderat VTE-risiko (2-3) | Høj VTE-risiko (>4) |
| Lav blødningsrisiko (IMPROVE-score <7) | Ingen                             | Ingen                    | LMWH                |
| Høj blødningsrisiko (IMPROVE-score ≥7) | ingen                             | ingen                    | Mekanisk profylakse |

## Anbefaling om tromboseprofylakse til cancer patienter i kemoterapi

|   | Risiko for VTE (Khorana-score) |                          |                                 |
|---|--------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Risiko for blødning                               | Lav VTE-risiko (0)             | Moderat VTE-risiko (1-2) | Høj VTE-risiko ( <u>&gt;3</u> ) |
| Lav blødningsrisiko (IMPROVE-score <7)            | Ingen                          | Ingen                    | LMWH                            |
| Høj blødningsrisiko (IMPROVE-score <u>&gt;7</u> ) | ingen                          | ingen                    | Mekanisk profylakse             |

### 18 Monitorering af lægemiddelforbruget

RADS anbefaler, at Regionerne foretager en løbende opfølgning på, om tromboseprofylakse gives til de rette patienter. Dvs. patienter med høj risiko som vurderet i dette notat. Dette kan i øjeblikket kun evalueres via journalaudit.

Sideløbende anbefaler RADS derfor, at regionerne følger udviklingen i forbruget af LMWH på de medicinske afdelinger, hvilket kan give en vis indikation om, hvorvidt flere patienter behandles, samt om der er en ensartet kvalitet i behandlingen på tværs af afdelinger og regioner. Det formodes, at en stigning i forbruget vil afspejle, at flere højrisikopatienter behandles, men det udelukker ikke, at der samtidig også behandles flere lavrisikopatienter, hvor effekten af profylakse, om nogen, er meget lille og i nogle tilfælde gør mere skade end gavn.

### 19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS forventer at revidere baggrundsnotatet hver 3. år. Eventuelle nye lægemidler vil blive inkluderet tidligere.

### 20 Bilagsoversigt

Ingen

## 21 Referencer

1. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371:387-9.
2. Heit JA, Melton III LJ, Lohse CM et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1102-10.
3. Spencer FA, Lessard D, Emery C et al. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* 2007;167:1471-5.
4. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e278S-325S.
5. Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e227S-77S.
6. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000;83:14-9.
7. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
8. Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ et al. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2011;365:2463-72.
9. Spyropoulos AC, Anderson FA, FitzGerald G et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140:706-14.
10. Mahan CE, Liu Y, Turpie AG et al. External validation of a risk assessment model for venous thromboembolism in the hospitalised acutely-ill medical patient (VTE-VALOURR).
11. Alikhan R, Bedenis R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;5:CD003747.
12. Di Nisio M1, Porreca E, Otten HM, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD008500.
13. *Thromb Haemost* 2014;112:692-9.
14. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.
15. Ay C, Dunkler D, Marosi C et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116:5377-82.
16. Moore RA, Adel N, Riedel E et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:3466-73.
17. Verso M, Agnelli G, Barni S et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med* 2012;7:291-2.

18. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011;139:69-79.
19. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100.
20. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al.. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-9.
21. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.
22. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513-23.
23. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011;365:2167-77.
24. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33:654-6.

## 22 Fagudvalgets sammensætning

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <b>Fagudvalgets sammensætning</b>     | <p><b>Anna-Marie Bloch Münster</b>, ledende overlæge, Ph.d., <b>formand</b>, Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase samt Dansk Selskab for Klinisk Biokemi</p> <p><b>Ole Thorlacius-Ussing</b>, professor, overlæge dr. med, Region Nordjylland</p> <p><b>Lars Frost</b>, overlæge, dr. med. Ph.d., Region Midtjylland</p> <p><b>Palle Mark Christensen</b>, speciallæge i almen medicin, Ph.d., Region Syddanmark</p> <p><b>Gunnar Hagemann Jensen</b>, lektor, ledende overlæge Ph.D., Region Sjælland</p> <p><b>Walter Bjørn Nielsen</b>, overlæge, Ph.d., Region Hovedstaden</p> <p><b>Dorte Damgaard</b>, Afdelingslæge, afsnitsleder, ph.d., Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase</p> <p><b>Axel Brandes</b>, klinisk lektor, overlæge dr.med., Dansk Cardiologisk Selskab</p> <p><b>Carsten Toftager Larsen</b>, overlæge Ph.d., Dansk Cardiologisk Selskab</p> <p><b>Henrik Prinds Rasmussen</b>, speciallæge i almen medicin, kvalitetskonsulent i DAK-E, DAK-E</p> <p><b>Peter Kampmann</b>, overlæge, Dansk Hæmatologisk Selskab</p> <p><b>Finn Ole Larsen</b>, overlæge, Ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Onkologi</p> <p><b>Hanne Krarup Christensen</b>, overlæge, Ph.d., Dansk Neurologisk Selskab</p> <p><b>Morten Schnack Rasmussen</b>, overlæge, Dansk Kirurgisk Selskab</p> <p><b>Inger Olsen Yderstræde</b>, farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p><b>Ivan Brandslund</b>, professor, laboratoriechef, dr. med., Dansk Selskab for Klinisk Biokemi</p> <p><b>Jakob Stensballe</b>, afdelingslæge, Ph.d., Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin</p> <p><b>Rune Pallesen</b>, speciallæge i almen medicin, inviteret af formanden</p> <p><b>Janne Unkerskov</b>, speciallæge i almen medicin, medicinkonsulent, Dansk Selskab for Almen Medicin</p> <p><b>Søren Paaske Johnsen</b>, cand.med., Ph.d., Dansk Epidemiologisk Selskab</p> <p><b>Steen E. Husted</b>, ledende overlæge, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p><b>Jørn Dalsgaard Nielsen</b>, overlæge dr. med., inviteret af formanden</p> <p><b>Berit Lassen</b>, speciallæge i almen medicin, inviteret af formanden</p> |
| <b>Faglig ansvarlig arbejdsgruppe</b> | <p>Jørn Dalsgaard Nielsen<br/>Morten Schnack Rasmussen<br/>Ole Thorlacius-Ussing<br/>Inger Olsen Yderstræde<br/>Finn Ole Larsen</p> <p>Review:<br/>Jakob Stensballe<br/>Steen E. Husted</p>  |

## 23 Ændringslog

| Version | Dato           | Ændring             |
|---------|----------------|---------------------|
| 2.0     | September 2015 | 3. årig revurdering |