

# Korist primjene postupnika za izvanbolničko liječenje venskoga tromboembolizma u Objedinjenome hitnomu bolničkome prijmu KBC-a Zagreb

Ivan Gornik<sup>1,2</sup>, Jasmin Hamzić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Objedinjeni hitni bolnički prijam, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**SAŽETAK** Iz potrebe za standardizacijom dijagnostike i terapije venskog tromboembolizma (VTE), u prvome redu duboke venske tromboze (DVT), u Objedinjenom hitnom bolničkom prijmu Kliničkog bolničkog centra (OHBP KBC) Zagreb, uspostavljen je sustav utemeljen na postupniku za izvanbolničko liječenje venskoga tromboembolizma NOAK-om (noviji oralni antikoagulansi) – rivaroksabanom. S ciljem utvrđivanja učinaka uvođenja postupnika u praksu, retrospektivno su analizirani podaci o bolesnicima koji su obrađivani zbog sumnje na DVT u 14-mjesečnom razdoblju te je uspoređena dijagnostička obrada u jednomjesečnome, siječanjskomu razdoblju tijekom posljednjih pet godina. Utvrđeno je da taj dijagnostičkoterapijski postupnik znatno ubrzava i pojednostavnjuje obradu bolesnika sa sumnjom na DVT te omogućuje smanjenje broja hospitaliziranih bolesnika, kao i uštede. Većina ambulantnih bolesnika bila je liječena rivaroksabanom, budući da je dokazano učinkovit u liječenju DVT-a, uz povoljan sigurnosni profil te omogućuje rani otpust, uz monoterapijski pristup.

**KLJUČNE RIJEČI** antikoagulacijska terapija; duboka venska tromboza; postupnik; rivaroksaban; ultrazvuk vena

Sumnja na duboku vensku trombozu (DVT) svakodnevno je problem u bolničkom hitnom prijmu. Bolesnici se očituju otečenom i bolnom nogom, ili potkoljenicom, a diferencijalna dijagnoza je široka i obuhvaća, osim DVT-a: tromboflebitis, vensku insuficijenciju, infekcije, rupturu mišića, traumatu, limfedem, Bakerovu cistu, krvarenje i dr. Bolesnici zahtijevaju hitnu obradu, jer je u slučaju DVT-a nužno odmah započeti antikoagulacijsko liječenje, a i neke od diferencijalnih dijagnoza mogu zahtijevati promptno liječenje.

Dijagnostika otečene noge nije kompleksna, osim anamneze i statusa, uključuje osnovne laboratorijske pretrage (D-dimere i eventualne biljege upale) i ultrazvuk (UZV). Razmotrivši diferencijalnu dijagnozu otečene noge, uviđamo da u većini procesa možemo očekivati povišene vrijednosti D-dimera, a svakako u DVT-u, no dijagnostička vrijednost svakako nije velika. Kao osjetljiva i specifična pretraga za dijagnostiku otečene noge, ultrazvuk je visoko osjetljiv i specifičan za DVT, a može potvrditi i/ili isključiti druge diferencijalne dijagnoze.<sup>1,2</sup>

U hitnom prijmu KBC-a Zagreb, prije nekoliko godina stanje sa dijagnostikom DVT-a bilo je daleko od prihvatljivoga, ponajprije zbog nedostupnosti UZV-dijagnostike (samo tri hitna termina dnevno). Manji broj bolesnika bio bi pregledan odmah, a većina u najboljem slučaju sutra, no nažalost ponekad i za nekoliko dana.

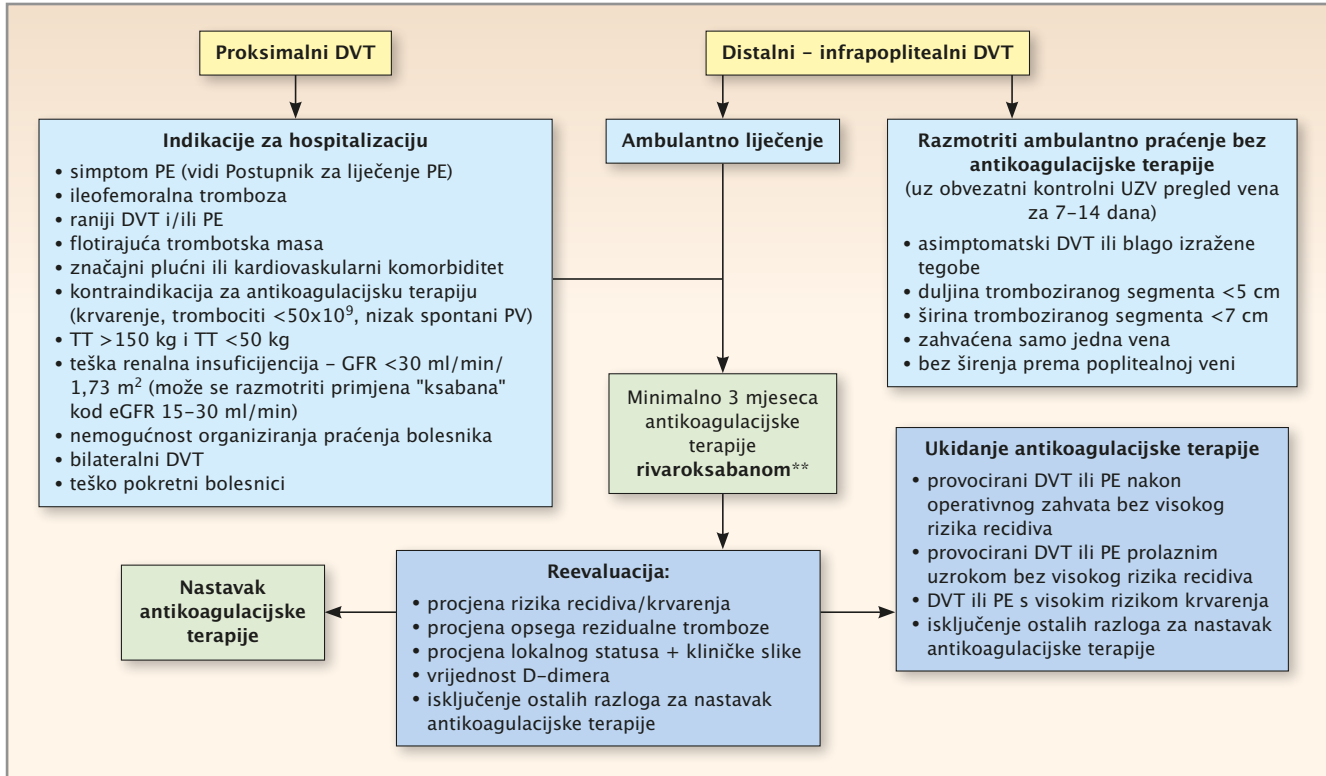
Tijekom čekanja, bili su preventivno liječeni niskomolekularnim heparinom (NMH), što se u nekoliko slučajeva pokazalo štetnim, budući da je u podlozi otekline noge bilo krvarenje.

U isto vrijeme pokušavali smo smanjiti broj prijмова DVT-a na odjele, sukladno smjernicama, pokušavajući naći način za ambulantno uvođenje antikoagulacijske terapije, budući da je većina bolesnika bila liječena varfarinom, s uvodnom terapijom niskomolekularnim heparinom (NMH). Koristili smo se različitim strategijama: otpuštanjem bolesnika uz zalihi NMH-a, preporukama za terapiju kroz dnevne bolnice pa čak i uvođenjem kroz višekratne posjete hitnom prijmu, kako bismo smanjili opterećenje odjela nepotrebnim prijmovima.

## USPOSTAVA SUSTAVA ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE DVT-a

Suočeni sa spomenutim izazovima, odlučili smo sustavno pristupiti dijagnostici i terapiji DVT-a. Prvi je korak bilo osigurati dostupnost ultrazvučnih pregleda najmanje u radno vrijeme, kako bi bolesnici mogli biti pregledani najkasnije sljedećega radnoga dana ujutro. Postupnim povećanjem broja educiranih specijalista, omogućena je dostupnost te pretrage 24 sata na dan, 7 dana u tjednu.

**SLIKA 1.** Algoritam za liječenje duboke venske tromboze (DVT) rivaroksabanom u bolesnika bez dokazane aktivne zloćudne bolesti, trudnoće ili kontraindikacija.



\*\*Smjernice ACCP 2016. preferiraju NOAK radije nego varfarin (2B)<sup>9</sup>

DVT–duboka venska tromboza; PE–plućna embolija; PV–protrombinsko vrijeme; TT–tjelesna težina; GFR–stopa glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate*); UZV–ultrazvuk; ACCP–Američko udruženje za torakalnu medicinu (engl. *American Society of Chest Physicians*)

Istodobno je na inicijativu tvrtke Bayer d.o.o., osnovana radna skupina za donošenje postupnika za izvanbolničko liječenje venskoga tromboembolizma (VTE) NOAK-om – rivaroksabanom. Dostupnost novijih, odnosno izravnih oralnih antikoagulanasa dramatično je promijenila planiranje i provođenje antikoagulacijskoga liječenja DVT-a i plućne embolije (PE), objedinjenih izrazom VTE. Rivaroksaban se u kliničkim istraživanjima pokazao učinkovitim u liječenju i prevenciji recidiva VTE-a.<sup>3-6</sup> Ne manje bitno, sigurnosni se profil pokazao povoljnim, a u zbirnoj analizi EINSTEIN programa kliničkih ispitivanja, rizik za veća krvarenja bio je gotovo upola reduciran uz rivaroksaban, naspram standardne terapije varfarinom.<sup>3-6</sup> Rivaroksaban omogućuje od trenutka dijagnoze terapiju jednim lijekom (monoterapiju) te, nakon uvodna tri tjedna intenziviranoga doziranja, uzimanje samo jedne tablete na dan.<sup>7</sup> Terapija rivaroksabanom ukida nedostatke terapije varfarinom: nema potrebe za uvodnim liječenjem NMH-om, jednostavno doziranje, bez potrebe za rutinskim mjerenjem antikoagulacijskoga učinka, predvidiv antikoagulacijski učinak bez interakcija s hranom te uz manje poznatih interakcija s drugim lijekovima.<sup>7</sup> Sve navedeno čini ga optimalnim lijekom za ambulantno liječenje tromboembolijske bolesti. Postupnik za izvanbolničko liječenje VTE-a rivaroksabanom temelji se poglavito na važećim smjernicama i preporukama za dijagnostiku i liječenje VTE-a te na Sažetku opisa svojstava lijeka Xarelto.<sup>7-10</sup>

Dokument je donesen 7. svibnja 2018. te ažuriran u listopadu 2019. pod stručnim pokroviteljstvom Hrvatskoga kardiološkoga društva i Hrvatskoga društva za internu medicinu. Slika 1 prikazuje njegov ključni dio. Cjelokupni dokument u trenutku objave ovoga članka dostupan je na stranicama Bayer edukacijskoga kutka, [www.ecme.bayer.hr](http://www.ecme.bayer.hr).

Već i prije objave postupnika, u OHBP-u KBC-a Zagreb počeli smo primjenjivati neke njegove elemente, a adhezija preporukama iz postupnika s vremenom je postajala sve veća. S ciljem da utvrdimo koliko je relativno opterećenje hitnoga prijma bolesnicima sa sumnjom na DVT te da procijenimo učinke primjene postupnika na svakodnevnu praksu, analizirali smo bolesnike sa sumnjom na DVT pregledavane u OHBP-u KBC-a Zagreb u višegodišnjem razdoblju.

## METODE

Da bismo utvrdili koliko je opterećenje hitnoga prijma sumnjom na DVT, analizirali smo podatke o bolesnicima koji su pregledavani u OHBP-u s ovom vodećom tegobom, u razdoblju od 14 mjeseci: listopad 2018. – prosinac 2019. godine. Retrospektivno su analizirani podatci o dobi i spolu bolesnika, elementima Wellsovih kriterija za DVT, vrijednost D-dimera (ako je određivana), nalaz ultrazvučnoga pregleda te terapijska preporuka i odluka o hospitalizaciji. Elektronički zapisi dostupni

u KBC-u pregledavani su radi otkrivanja komplikacija krvarenja, recidiva, odnosno progresije tromboze te incidencije PE-a.

U svrhu procjene učinka primjene postupnika na učinkovitost i racionalizaciju obrade, retrospektivno su analizirani i podaci o obradi bolesnika u jednomjesečnom razdoblju (siječanj) u svakoj godini od 2016. do 2020. godine, da bi se pokazao barem okviran trend. Siječanj je odabran kao jedini mjesec iz 2020. godine dostupan za analizu u trenutku obrade pa je tako analiziran siječanj u svakoj od prethodnih godina. Analizirani su podaci o trajanju obrade (od dolaska bolesnika do postavljanja dijagnoze) i ukupnoj fakturiranoj cijeni obrade.

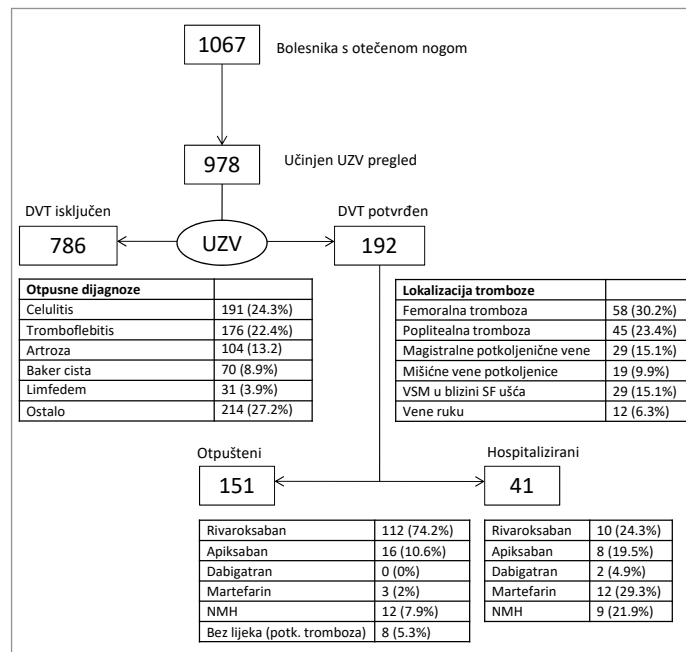
## REZULTATI

U analiziranih 14 mjeseci pregledano je zbog sumnje na DVT 1067 bolesnika, a pregled UZV-om učinjen je u većine, 935 bolesnika, dok je u ostalih DVT isključen na temelju Wellsovih kriterija i D-dimera. Dijagnoza DVT-a postavljena je u 192 od 935 bolesnika (20,5%), od kojih je 41 (21,4%) hospitaliziran, a 151 (78,6%) liječen ambulantno. Najčešća lokalizacija tromboze bila je femoralna (30,2%) i poplitealna vena (23,4%). Otpušteni bolesnici najčešće su bili liječeni rivaroksabanom (74,2%), a ostali drugim antikoagulacijskim lijekovima. Detaljan prikaz broja bolesnika prema kategorijama, lokalizaciji tromboze i terapijskim preporukama, prikazan je na slici 2. Među otpuštenim bolesnicima 14 je imalo progresiju tromboze, nije bilo recidiva tromboze. Svi bolesnici koji su imali progresiju tromboze uz peroralnu terapiju, imali su aktivnu zloćudnu bolest. Uočeno je da je udio bolesnika s DVT-om primljenih u bolnicu znatno reduciran u petogodišnjemu razdoblju. Udjeli su praktički nasuprotni: 2015. godine bilo je hospitalizirano više od 80% bolesnika, a ambulantno je liječeno manje od 20%. Ta promjena znatno je pridonijela uštedama troškova liječenja bolesnika s DVT-om: prosječan fakturirani iznos prema sustavu dijagnostičkoterapijskih skupina (DTS) za bolesnika s DVT-om bez komplikacija iznosi oko 5000 kuna. Fakturirani iznos za ambulantnu obradu bolesnika s DVT-om otpuštenoga iz hitnoga prijma prosječno je oko 450 kuna (u rasponu od 267 do 620 kuna, ovisno o širini obrade).

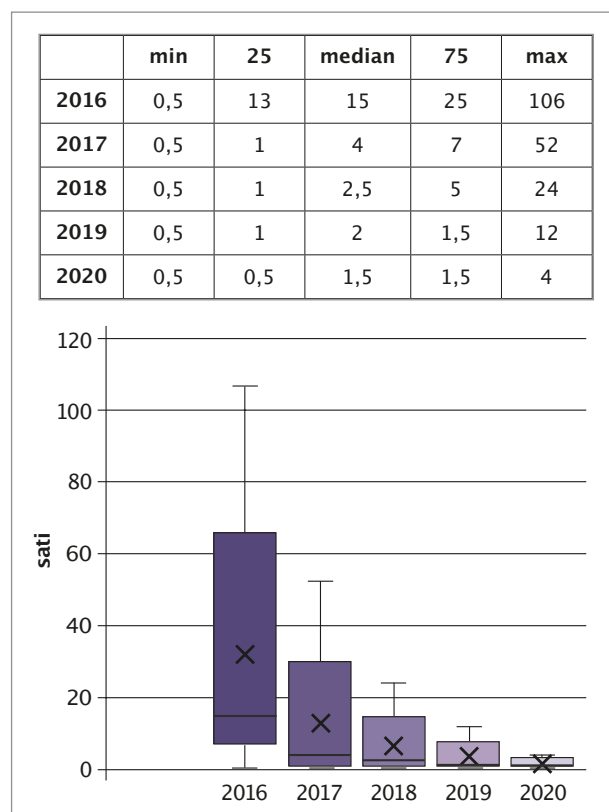
Prihvatanje jedinstvenoga dijagnostičkog algoritma i uvođenje ultrazvučne pretrage trajno dostupnom, znatno je smanjilo vrijeme obrade bolesnika, kao što pregledno prikazuje slika 3. U petogodišnjemu razdoblju prosječno se vrijeme od početka pregleda do postavljanja dijagnoze u bolesnika sa sumnjom na DVT, smanjilo s oko 15 sati na 98 minuta; 75-i percentil duljine čekanja smanjen je s 25 sati na 125 minuta.

Obrada sukladna s postupnikom također je smanjena i pojednostavnjena, što se može promatrati kroz fakturirane iznose bolesnika sa sumnjom na DVT: prosječan fakturirani iznos smanjen je s 865 kuna u 2016. godini, na 447 kuna u 2020. godini. Smanjenje obrade odnosi se uglavnom na nepotrebnu laboratorijsku i radiološku obradu.

SLIKA 2. Detaljan prikaz broja bolesnika prema kategorijama, lokalizaciji tromboze i terapijskim preporukama



SLIKA 3. Vrijeme obrade bolesnika sa sumnjom na duboku vensku trombozu u satima prema godinama



medijan (središnja crta), interkvartilni raspon (pravokutnik), raspon (vanjske crte)

Povećanje broja izvanbolnički liječenih bolesnika s VTE-om uz rivaroksaban, a bez povećanja neželjenih štetnih događaja, pokazano je i u nekim centrima u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) temeljem implementacije sličnoga postupnika.<sup>11</sup>

## RASPRAVA I ZAKLJUČCI

Sumnja na DVT čest je problem u bolničkom hitnom prijmu. Oko 1% svih bolesnika pregledanih u OHBP-u u analiziranom razdoblju imalo je navedenu tegobu. Rezultati raščlambe konačnih dijagnoza i lokalizacije tromboze uglavnom su sukladni dostupnoj literaturi. Iako obrada nije kompleksna, analiza učinkovitosti i trajanja obrade pokazuje da se bez sustavnoga pristupa dijagnostici i liječenju može nepotrebno produljiti i rezultirati nepotrebnim prijemima u bolnicu. Postupnik za ambulantno liječenje VTE-a omogućuje uspostavu učinkovita i brzoga sustava, bez povećanja rizika za bolesnike te bez nepotrebnih hospitalizacija. Najveća razlika postignuta je u skraćivanju vremena obrade, jer mora se priznati da su početne vrijednosti bile zaista

izvan razumno prihvatljivih te da je, bez obzira na sve, bilo nužno reorganizirati sustav dijagnostike, ponajprije učiniti hitni ultrazvuk vena dostupnim.

U liječenju DVT-a rivaroksaban ima određene prednosti, svakako pred varfarinom i NMH-om, ali i u usporedbi s nekim drugima, u tom trenutku dostupnim izravnim antikoagulantima. Monoterapija rivaroksabanom omogućuje rani otpust bolesnika s DVT-om, jednostavno doziranje te visoku učinkovitost u prevenciji recidiva tromboze. Propisivanje rivaroksabana većini ambulantno liječenih bolesnika u ovome primjeru, stoga nije iznenađujuće.

S obzirom na jednostavnost i primjenjivost, postupnik za izvanbolničko liječenje VTE-a mogao bi, uz osiguravanje uvjeta, biti primjenjivan u većini hitnih prijema, a za očekivati je da bi i ondje doveo do sličnih rezultata.

## Benefits of applying the algorithm for the outpatient treatment of venous thromboembolism in the Department of Emergency Medicine of the University Hospital Center Zagreb

Ivan Gornik<sup>1,2</sup>, Jasmin Hamzić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, University Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia

<sup>2</sup>University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

**SUMMARY** *Because of the need for standardizing diagnostic and therapeutic approach to venous thromboembolism (VTE), in particular deep vein thrombosis (DVT), the Emergency Department of the University Hospital Center Zagreb has established a system based on the algorithm for the outpatient treatment of venous thromboembolism (VTE) with NOAC (novel oral anticoagulant) – rivaroxaban. In order to determine the effects of implementing the algorithm into practice, the data on patients treated for suspected DVT during a 14-month period were retrospectively analyzed, and the diagnostic workups during the month of January periods over the last five years were compared. It has been found that this diagnostic and therapeutic algorithm significantly accelerates and simplifies the workup in patients with suspected DVT and enables for a reduction of hospitalizations as well as savings. A majority of these ambulatory patients were treated with rivaroxaban as it was proven effective in the DVT treatment, with favourable safety profile and enabling for early discharge with monotherapy approach.*

**KEY WORDS** *algorithm; anticoagulant therapy; deep vein thrombosis; rivaroxaban; venous ultrasound*

### LITERATURA

1. Fronas SG, Wik HS, Dahm AEA, et al. Safety of D-dimer testing as a stand-alone test for the exclusion of deep vein thrombosis as compared with other strategies. *J Thromb Haemost.* 2018 Dec;16(12):2471-81.
2. Michiels JJ. Rational diagnosis of deep vein thrombosis (RADIA DVT) in symptomatic outpatients with suspected DVT: simplification and improvement of decision rule analysis for the exclusion and diagnosis of DVT by the combined use of a simple clinical model, a rapid sensitive D-dimer test and compression ultrasonography (CUS). *Semin Thromb Hemost.* 1998;24(4):401-7.
3. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2499-510.
4. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012 Apr 5;366(14):1287-97.
5. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al.; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017 Mar 30;376(13):1211-22.
6. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al.; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013 Sep 20;11(1):21.
7. Xarelto – Sažetak opisa svojstava lijeka 10/2019. Available at: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_en.pdf). Accessed 25 April 2020.
8. Banfić Lj. Smjernice za dijagnozu, liječenje i sprječavanje venske tromboze. *Cardiol Croat.* 2016; 11(9):351-74.
9. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016 Feb;149(2):315-52.
10. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020 Jan 21;41(4):543-603.
11. Kabrhel C, Rosovsky R, Baugh C, et al. Multicenter Implementation of a Novel Management Protocol Increases the Outpatient Treatment of Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis. *Acad Emerg Med.* 2019 Jun;26(6):657-69.

### ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Ivan Gornik, dr. med.  
Objedinjeni hitni bolnički prijam, KBC Zagreb  
Kišpatičeva 12, Zagreb 10000  
E-mail: ivan.gornik@kbc-zagreb.hr, ivan.gornik@gmail.com  
Telefon: +385 1 2367 418