Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Tromboseprofylaxe bij niet-chirurgische gehospitaliseerde patiënten

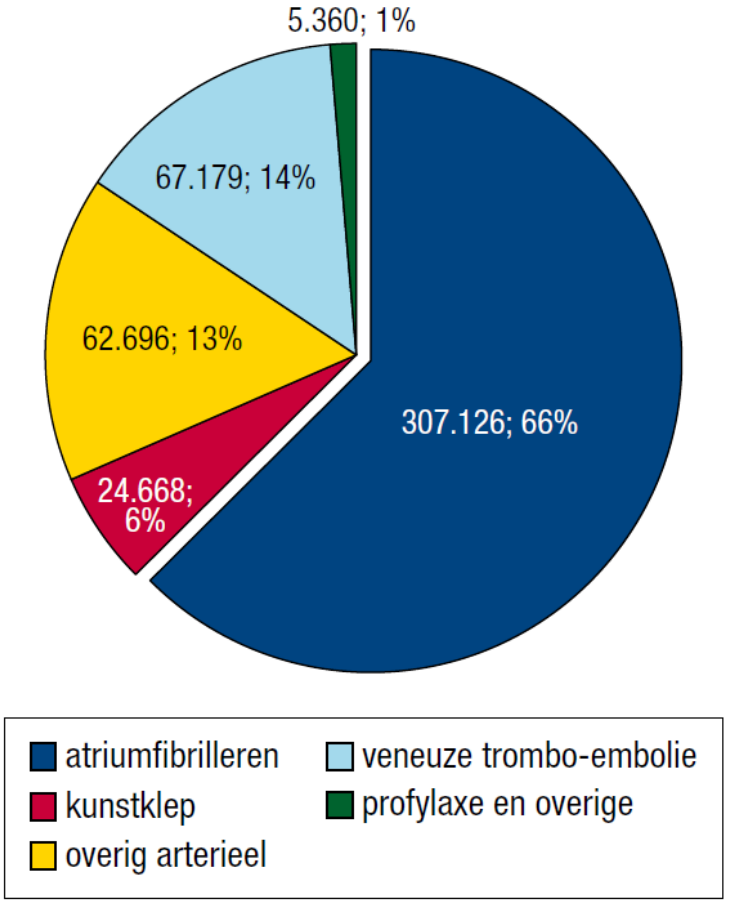
Dr. Marieke J.H.A. Kruip

Internist-hematoloog

Erasmus MC

achtergrond

veneuze trombose komt frequent voor



Medisch jaarverslag FNT 2014

veneuze trombose

Erasmus MC

<u>morbiditeit:</u>

- longembolie; pulmonale hypertensie 4-8%
- trombosebeen; post-trombotisch syndroom 20-50%

<u>mortaliteit</u>

belangrijke oorzaak overlijden in ziekenhuis: onderrapportage

post-mortem studies;

- tot 10% van overlijden in ziekenhuis geassocieerd met longembolie
- slechts 1/4 is na chirurgie; rest niet-chirurgische patienten

Giuliani L, Blood Coagul Fibrinolysis 2014; Tapson V, Am J Med 2016, Kahn S, circulation 2014

risicofactoren buiten ziekenhuis

Erasmus MC

- grote epidemiologische studies naar risicofactoren VTE
- **opname** belangrijke risicofactor
- ongeveer 60% van veneuze trombose <u>buiten</u> ziekenhuis voorafgegaan door opname

Heit et al., 2002 (23)		**AR (95% CI)**
Independent risk factors	Hospitalization with surgery	23.8 (20.3–27.3)
	Hospitalization without surgery	21.5 (17.3–25.6)
	Malignant neoplasm	18.0 (13.4–22.6)
	Trauma	12.0 (9.0–14.9)
	Congestive heart failure	9.5 (3.3–15.8)
	CVC or pacemaker placement	9.1 (5.7–12.6)
	Neurological disease with extremity paresis	6.9 (3.5–10.2)
	Superficial-vein thrombosis	5.4 (3.0–7.7)

Heit, Thromb Haemost 2001

veneuze trombose in niet-chirurgische patienten tijdens/tot 3 maanden na opname

Erasmus MC

prospectieve observationele studie

986 patienten; mean age 68 years (range 17–112)

resultaten:

54/986 (5.5%) kreeg VTE

40/54 (74.1%) in ziekenhuis

14/54 (25.9%) na ontslag

Table 2 Association of multivariate risk factors with venous thromboembolism (VTE) in acute medically admitted patients

	Adjusted OR	95% CI	p Value
Previous VTE	5.83	2.17 to 12.99	<0.001
Surgery within past 30 days	5.02	2.13 to 11.79	<0.001
Weight	1.02	1.00 to 1.03	0.01
Infectious disease	0.39	0.18 to 0.85	0.03
Admission diagnosis			
Cardiology			1
Pulmonary	5.43	2.03 to 14.51	0.001
Oncology/ haematology	2.66	0.96 to 7.36	0.06
Other	0.80	0.29 to 2.41	0.70

Khalafallah A, BMJ Open 2016;

veneuze trombose bij niet-chirurgische patienten

- Ziekenhuisopname geeft sterk verhoogd risico op veneuze trombose
- Veneuze trombose in ziekenhuis; ook (of juist?) zeer frequent bij niet-chirurgische patiënten

Bergman 2002

Voorkomen van veneuze trombose bij niet-chirurgische patienten

Erasmus MC

meerdere RCT's gedaan met placebo versus

- enoxaparine 1dd 40 of 60 mg, 2dd 30mg
- nadroparine 1dd 3800U
- dalteparine 1dd 5000U
- fondaparinux 1dd 2,5 mg

relatief effect profylaxe vergeleken met geen behandeling:

- DVT symptomatisch 0,47 (0,22 tot 1)
- Longembolie niet-fataal 0,61 (0,23 tot 1,67)
- Ernstige bloeding 1,32 (0,73 tot 2,37)
- Mortaliteit 0,97 (0,79 tot 1,19)

Kahn 2012

A COMPARISON OF ENOXAPARIN WITH PLACEBO FOR THE PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN ACUTELY ILL MEDICAL PATIENTS

MEYER MICHEL SAMAMA, M.D., ALEXANDER THOMAS COHEN, M.D., JEAN-YVES DARMON, M.D., LOUIS DESJARDINS, M.D., AMIRAM ELDOR, M.D., CHARLES JANBON, M.D., ALAIN LEIZOROVICZ, M.D., HÉLÈNE NGUYEN, PHARM.D., CARL-GUSTAV OLSSON, M.D., PH.D., ALEXANDER GRAHAM TURPIE, M.D., AND NADINE WEISSLINGER, M.D., FOR THE PROPHYLAXIS IN MEDICAL PATIENTS WITH ENOXAPARIN STUDY GROUP*

randomisatie enoxaparine 20mg, 40mg, of placebo,

6-14 dagen (tijdens opname)

venografie of echo na 6-14 dagen

Samama M, NEJM 1999

Erasmus MC

Characteristic	Placebo (N=371)	20 mg of Enoxaparin (N=364)	40 mg of Enoxaparin (N=367)
Age — yr	74.1±10.6	72.9±10.1	73.1±10.8
Sex — M/F	192/178	187/176	171/196
Body-mass index	25.0±6.5	25.1±6.2	24.9±5.9
Reason for hospitalization — no. (%)†			
NYHA class III congestive heart failure	95 (25.7)	76 (20.9)	103 (28.1)
NYHA class IV congestive heart failure	32 (8.6)	44 (12.1)	26 (7.1)
Acute respiratory failure	202 (54.6)	192 (52.9)	195 (53.1)
Acute infectious disease	193 (52.2)	194 (53.4)	197 (53.7)
Acute rheumatic disorder	32 (8.6)	40 (11.0)	28 (7.6)
Inflammatory bowel disease	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.8)
Risk factor — no. (%)			
Age >75 yr	197 (53.2)	172 (47.4)	185 (50.4)
Cancer (previous or current)	56 (15.1)	56 (15.4)	45 (12.3)
History of venous thromboembolism	39 (10.5)	35 (9.6)	30 (8.2)
Obesity‡	71 (19.2)	79 (21.8)	72 (19.6)
Varicose veins	93 (25.1)	88 (24.2)	98 (26.7)
Hormone therapy	9 (2.4)	8 (2.2)	5 (1.4)
Chronic heart failure	124 (33.5)	106 (29.2)	123 (33.5)
Chronic respiratory failure	197 (53.2)	197 (54.3)	195 (53.1)
≥2 Risk factors — no. (%)	247 (66.8)	241 (66.4)	245 (66.8)

Samama M, NEJM 1999

Erasmus MC

TABLE 3. INCIDENCE OF VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS.

OUTCOME	PLACEBO	20 mg OF ENOXAPARIN	40 mg OF ENOXAPARIN
	number (percent)		
Primary outcome			
No. of patients evaluated	288	287	291
Venous thromboembolic events	43 (14.9)	43 (15.0)	16 (5.5)
Deep-vein thrombosis alone	40 (13.9)	42 (14.6)	16 (5.5)
Pulmonary embolism alone	2 (0.7)	0	0
Deep-vein thrombosis and pulmonary embolism	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Proximal deep-vein thrombosis	14 (4.9)	13 (4.5)	5 (1.7)
Distal deep-vein thrombosis	27 (9.4)	30 (10.5)	11 (3.8)
Symptomatic deep-vein thrombosis	2 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.3)
Death from pulmonary embolism	0	0	0

Samama M, NEJM 1999

Erasmus MC

TABLE 3. INCIDENCE OF VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS.

OUTCOME	PLACEBO	20 mg OF ENOXAPARIN	40 mg OF ENOXAPARIN
	number (percent)		
Primary outcome			
No. of patients evaluated	288	287	291
Venous thromboembolic events	43 (14.9)	43 (15.0)	16 (5.5)
Deep-vein thrombosis alone	40 (13.9)	42 (14.6)	16 (5.5)
Pulmonary embolism alone	2 (0.7)	0	0
Deep-vein thrombosis and pulmonary embolism	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Proximal deep-vein thrombosis	14 (4.9)	13 (4.5)	5 (1.7)
Distal deep-vein thrombosis	27 (9.4)	30 (10.5)	11 (3.8)
Symptomatic deep-vein thrombosis	2 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.3)
Death from pulmonary embolism	0	0	0

Samama M, NEJM 1999

Erasmus MC

TABLE 4. RELATIVE RISKS OF PRIMARY AND SECONDARY OUTCOMES FOR EACH ENOXAPARIN REGIMEN AS COMPARED WITH PLACEBO.*

OUTCOME	20 mg OF ENOXAPARIN		40 mg OF ENOXAPARIN	
	RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE	RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE
Primary outcome				
Venous thromboembolic events†‡	1.02 (0.70–1.51)	0.90	0.37 (0.22–0.63)	<0.001
Deep-vein thrombosis alone§	1.05 (0.71–1.57)	0.81	0.40 (0.23–0.69)	<0.001
Proximal deep-vein thrombosis§	0.93 (0.45–1.94)	1.00	0.35 (0.13–0.97)	0.04
Distal deep-vein thrombosis§	1.11 (0.68–1.83)	0.68	0.40 (0.20–0.80)	0.01

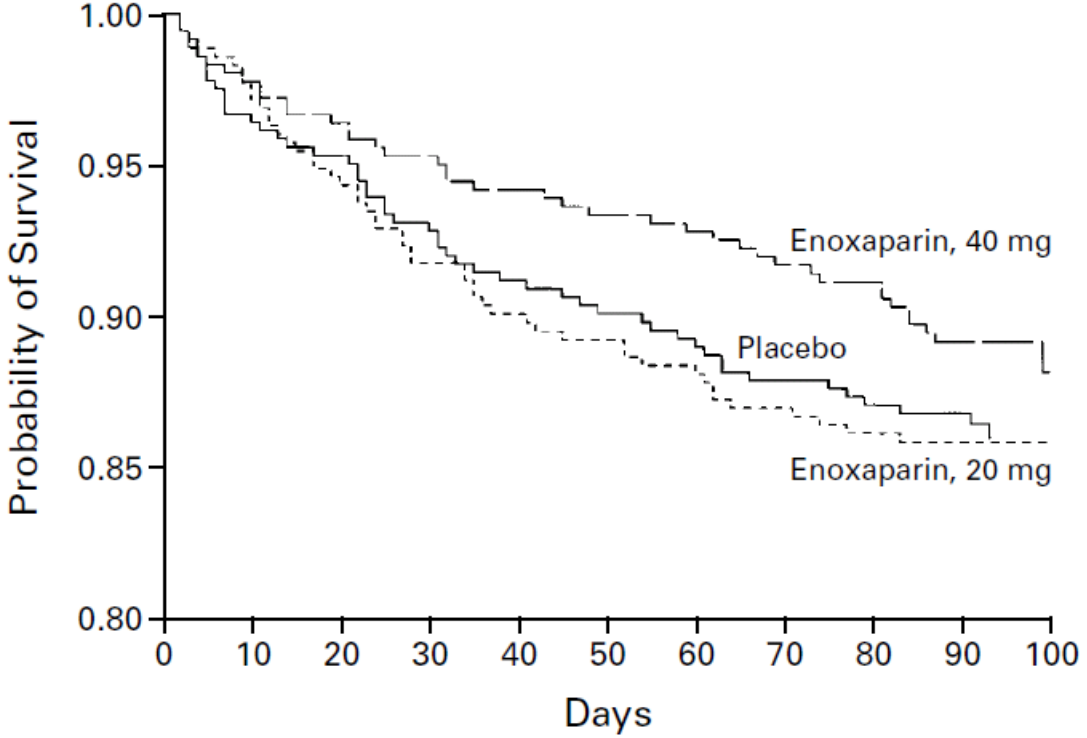
Samama M, NEJM 1999

Erasmus MC

TABLE 5. INCIDENCE OF ADVERSE EVENTS.*

ADVERSE EVENT	PLACEBO	20 mg OF ENOXAPARIN	40 mg OF ENOXAPARIN
	number (percent)		
Treatment period (days 1–14)			
No. of patients evaluated	362	351	360
Death from any cause	16 (4.4)	15 (4.3)	12 (3.3)
Hemorrhage†	31 (8.6)	41 (11.7)	45 (12.6)
Major	4 (1.1)	1 (0.3)	6 (1.7)
Fatal	0	0	1 (0.3)
Minor	27 (7.5)	40 (11.4)	39 (10.8)
Local reaction at injection site (hematoma >5 cm in diameter)	0	4 (1.1)	5 (1.4)‡
Thrombocytopenia§	13 (3.6)	10 (2.8)	8 (2.2)
Severe thrombocytopenia¶	3 (0.8)	0	0

Samama M, NEJM 1999

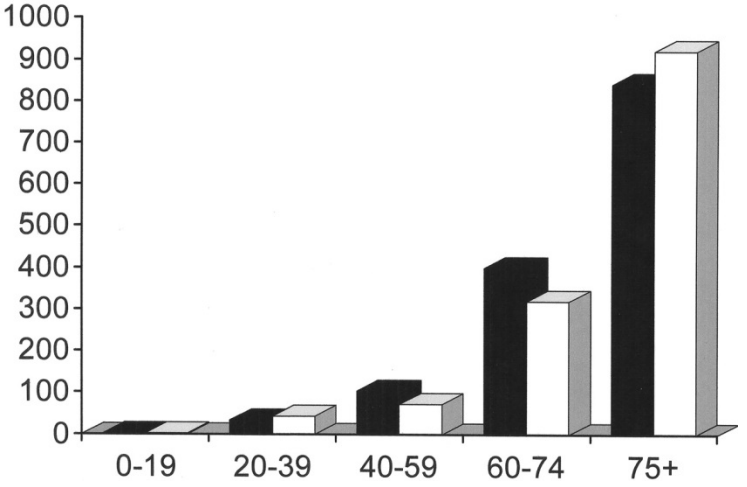


No. at Risk						
Total	1073	1022	983	965	943	231
Placebo	362	344	329	322	314	77
Enoxaparin, 20 mg	351	332	316	310	302	81
Enoxaparin, 40 mg	360	346	338	333	327	73

Figure 1. Kaplan–Meier Estimate of the Probability of Survival.
The risk of death was lower in the group assigned to 40 mg of enoxaparin than in the group assigned to placebo (relative risk, 0.83; 95 percent confidence interval, 0.56 to 1.21; P=0.31).

Samama M, NEJM 1999

kans op trombose in medical patients andere risicofactoren



- voorgeschiedenis VTE
- voorgeschiedenis maligniteit
- leeftijd
- trombofilie
- varices of veneuze insufficientie
- langdurige immobilisatie (< 10 m lopen 7-14 dgn na ontslag)
- obesitas (BMI > 30 kg/m2)
- rest; myeloproliferatieve ziektes

  hormoon therapie, zwangerschap en kraambed

  nefrotisch syndoom

  dehydratie

Bepalen tromboserisico

Erasmus MC

Tabel 3.3 Padua prediction score risk assessment model

Risico factor	Punten
Actieve maligniteit[a]	3
Eerdere VTE (exclusief oppervlakkige vene trombose)	3
Verminderde mobiliteit[b]	3
Reeds bekende trombofilie[c]	3
Recent (<1 maand) trauma en/of chirurgie	2
Hogere leeftijd (>70 jaar)	1
Hart- en/of respiratoir falen	1
Myocardinfarct of ischemisch herseninfarct	1
Acute infectie en/of reumatologische afwijking	1
Obesitas (BMI≥30)	1
Gebruik van hormonale anticonceptie of suppletietherapie	1

A) patiënten met lokale of perifere metastasen en/of voor wie chemotherapie of radiotherapie is uitgevoerd in de afgelopen zes maanden;

B) geanticipeerde bedrust met toilet/doucheprivileges (zowel door beperkingen van de patiënt als door instructie van de behandelaar) voor tenminste drie dagen;

C) drager van deficiënties van antitrombine, proteïne C of S, of factor V Leiden, G20210A protrombine mutatie, antifosfolipiden syndroom.

Hierbij beschouwt men:

- laag trombose risico <4 punten
- hoog trombose risico ≥4 punten.

Barbar, JTH 2010

Bepalen tromboserisico

4000 U enoxaparin,
5000 U dalteparin
3800 U nadroparin
2.5 mg fondaparinux,
ten minste 80% vd opnametijd

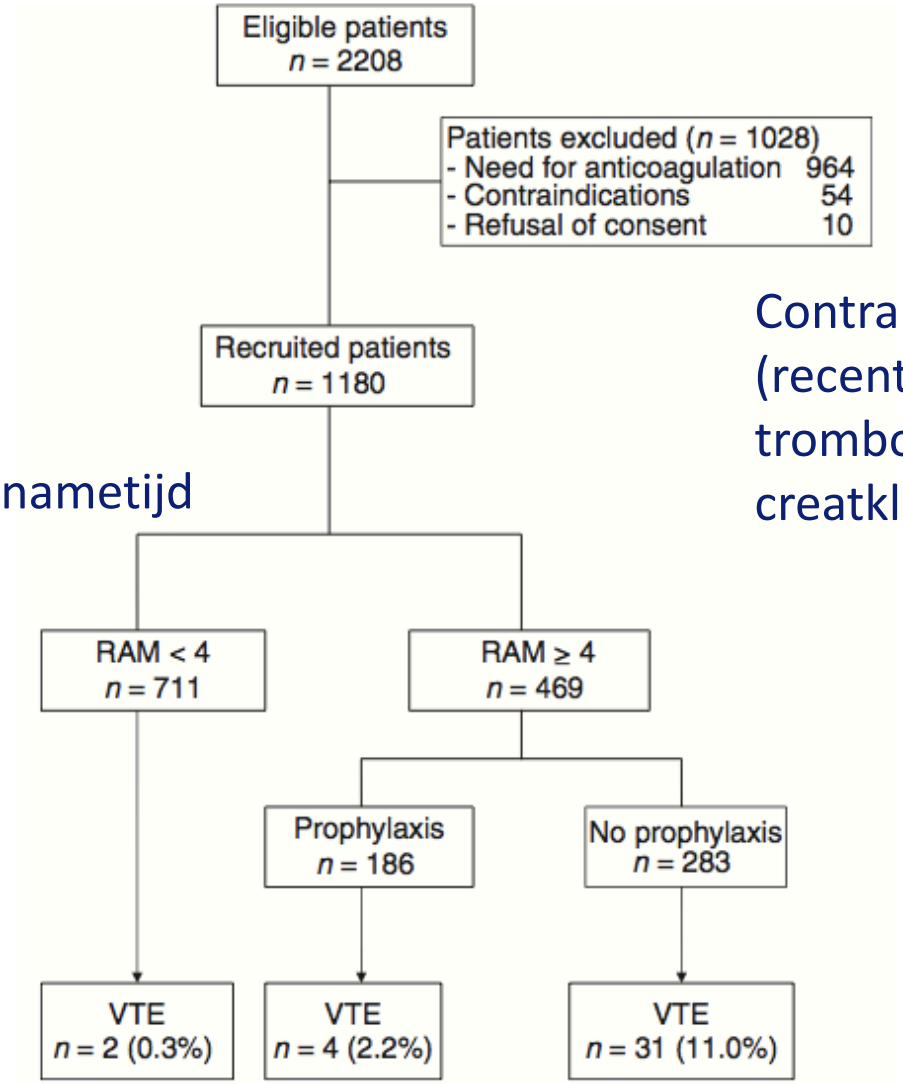


Fig. 1. Flow diagram of the study.

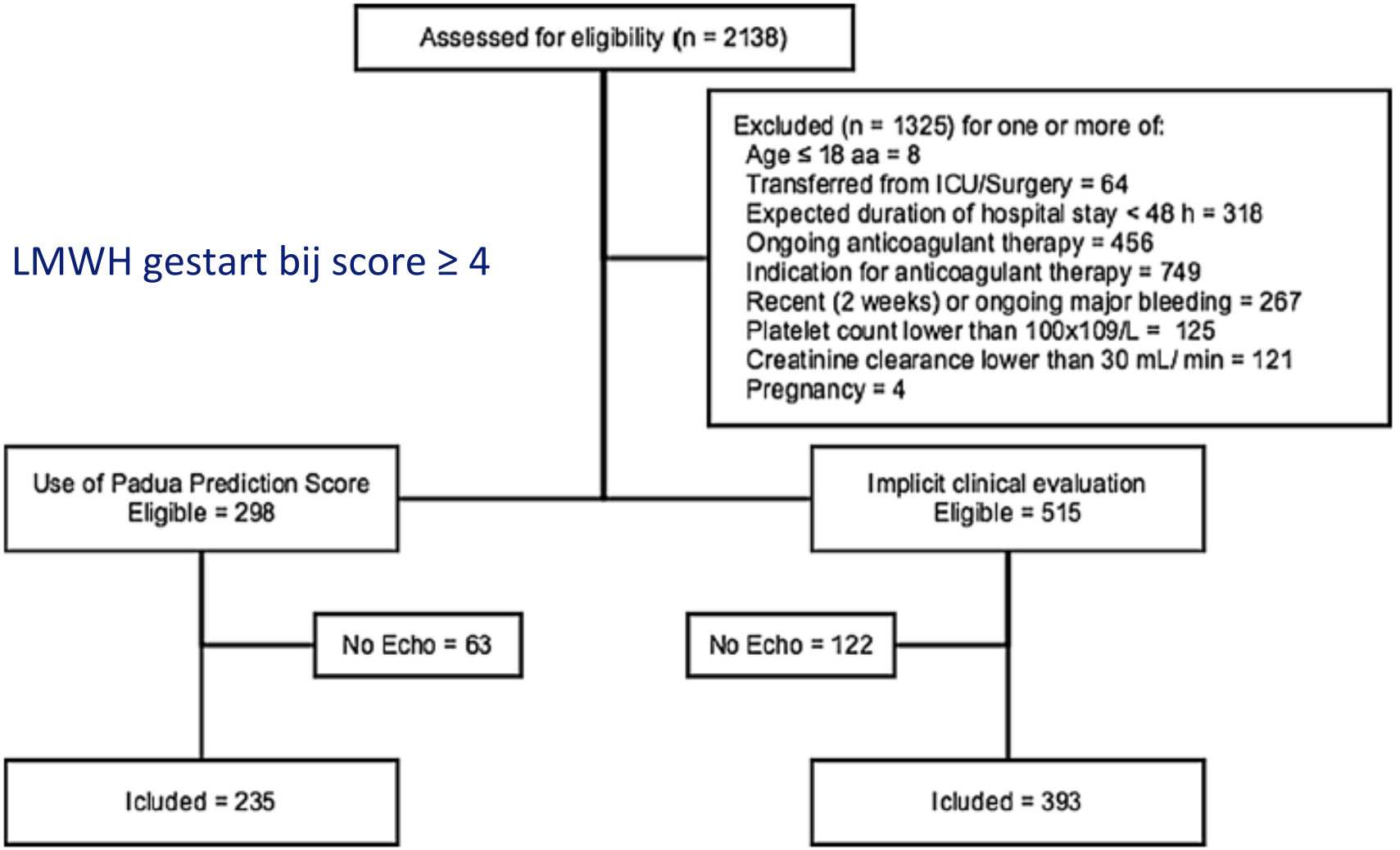
Contraindicaties:
(recente) bloeding
trombo < 100x10.9/L
creatklaring < 30 mL/min

Barbar, JTH 2010

Padua risicoscore versus klinische blik

Erasmus MC

LMWH gestart bij score ≥ 4



F. Germini, J Thromb Thrombolysis 2016

Padua risicoscore versus klinische blik

Erasmus MC

	Group A (n = 235)	Group B (n = 393)	OR (95 % CI)	p
Clinical outcomes				
Primary (any VTE), n (%)	20 (8.5)	61 (15.5)	0.51 (0.30–0.86)	0.012
Secondary (major VTE), n (%)	3 (1.3)	4 (1.0)		0.765
Proximal DVT, n (%)	3 (1.3)	4 (1.0)		0.765
Distal DVT, n (%)	17 (7.2)	57 (14.5)	0.46 (0.26–0.81)	0.006
Pulmonary embolism, n (%)	1 (0.4)[a]	0 (0)		–
Death, n (%)	4 (1.7)	6 (1.5)		0.865
Death due to PE, n (%)	1 (0.4)	0 (0)		0.196
Major bleeding, n (%)	0 (0)	2 (0.5)		0.273
Appropriate use of thromboprophylaxis				
Appropriate thromboprophylaxis, n (%)	178 (75.7)	268 (68.2)	1.46 (1.01–2.10)	0.044
Appropriate in high risk, n (%)	28 (36.4)	39 (25.2)	1.70 (0.94–3.06)	0.078
Appropriate in low risk, n (%)	150 (94.9)	229 (96.2)	0.72 (0.28–1.95)	0.539

Table 3 Multivariable analysis for the primary outcome

	OR (95 % CI)	p
Padua Prediction Score group	0.54 (0.31–0.94)	0.029
Thromboprophylaxis used	1.04 (0.55–1.98)	0.896
Padua Prediction Score ≥4	4.56 (2.68–7.74)	0.000

F. Germini, J Thromb Thrombolysis 2016

Bepalen bloedingsrisico

Erasmus MC

Tabel 3.4 Risicofactoren voor een bloeding bij opgenomen niet-chirurgische patiënten

	OR (95% CI)
Actief gastro-duodenaal ulcus	4,15 (2,21 tot 7,77)
Bloeding in drie maanden voor opname	3,64 (2,21 tot 5,99)
Trombocyten <50x10.9/L	3,37 (1,84 tot 6,18)
Leeftijd ≥85 versus <40 jaar	2,96 (1,43 tot 6,15)
Leverfalen*	2,18 (1,1 tot 4,33)
GFR <30 versus ≥60 mL/min/m2	2,14 (1,44 tot 3,2)
ICU/CCU	2,1 (1,42 tot 3,1)
CV katheter	1,85 (1,18 tot 2,9)
Reumatische ziekte	1,78 (1,09 tot 2,89)
Actieve maligniteit	1,78 (1,2 tot 2,63)
Leeftijd 40 tot 84 versus <40 jaar	1,72 (0,91 tot 3,25)
Man versus vrouw	1,48 (1,1 tot 1,99)
GFR 30 tot 59 versus ≥60 mL/min/m2	1,37 (0,97 tot 1,92)

*Leverfalen = INR >1,5

observationele studie, n=10.866, bloeding tijdens eerste 14 dagen na opname

Decousus H, chest 2011

bloedingsrisico

Erasmus MC

Risk Factors	Points
Moderate Renal Failure (GFR 30–59 vs ≥60 ml/min/m^2)	1
Male vs Female	1
Age, 40–84 vs <40	1.5
Current cancer	2
Rheumatic disease	2
Central venous catheter	2
ICU/CCU	2.5
Severe Renal Failure (GFR < 30 vs ≥60 ml/min/m^2)	2.5
Hepatic failure (INR>1.5)	2.5
Age ≥85 vs <40	3.5
Platelet count <50 × 10^9	4
Bleeding in the three months before admission	4
Active gastroduodenal ulcer	4.5

	Derivation (%)	Validation (%)
Sensitivity for predicting any bleed	35.9	34
Specificity for predicting any bleed	90.9	81.5
PPV for predicting any bleed	2.6	4.7
NPV for predicting any bleed	98.2	97.9
Sensitivity for predicting a major bleed	51	33.3
Specificity for predicting a major bleed	90	81.3
PPV for predicting a major bleed	4	3.2
NPV for predicting a major bleed	99	98.5

Bloedingsrisico hoog ≥ 7

Rosenberg D, TH 2016

Nieuwe richtlijn

Risico inschatting

-	Opgenomen niet-chirurgische patiënten met meerdere risicofactoren voor VTE hebben een verhoogd trombose risico. Het Padua predictie model kan gebruikt worden om het tromboserisico in te schatten.

-	Opgenomen niet-chirurgische patiënten met meerdere risicofactoren voor bloeding hebben een verhoogd bloedingsrisico. Er is geen risicomodel voor bloedingen bij opgenomen niet-chirurgische patiënten.

tromboseprofylaxe

- meerdere studies laten zien dat VTE risico daalt met tromboseprofylaxe bij patienten met tromboserisico

- Hoe zit het met de implementatie?

tromboseprofylaxe

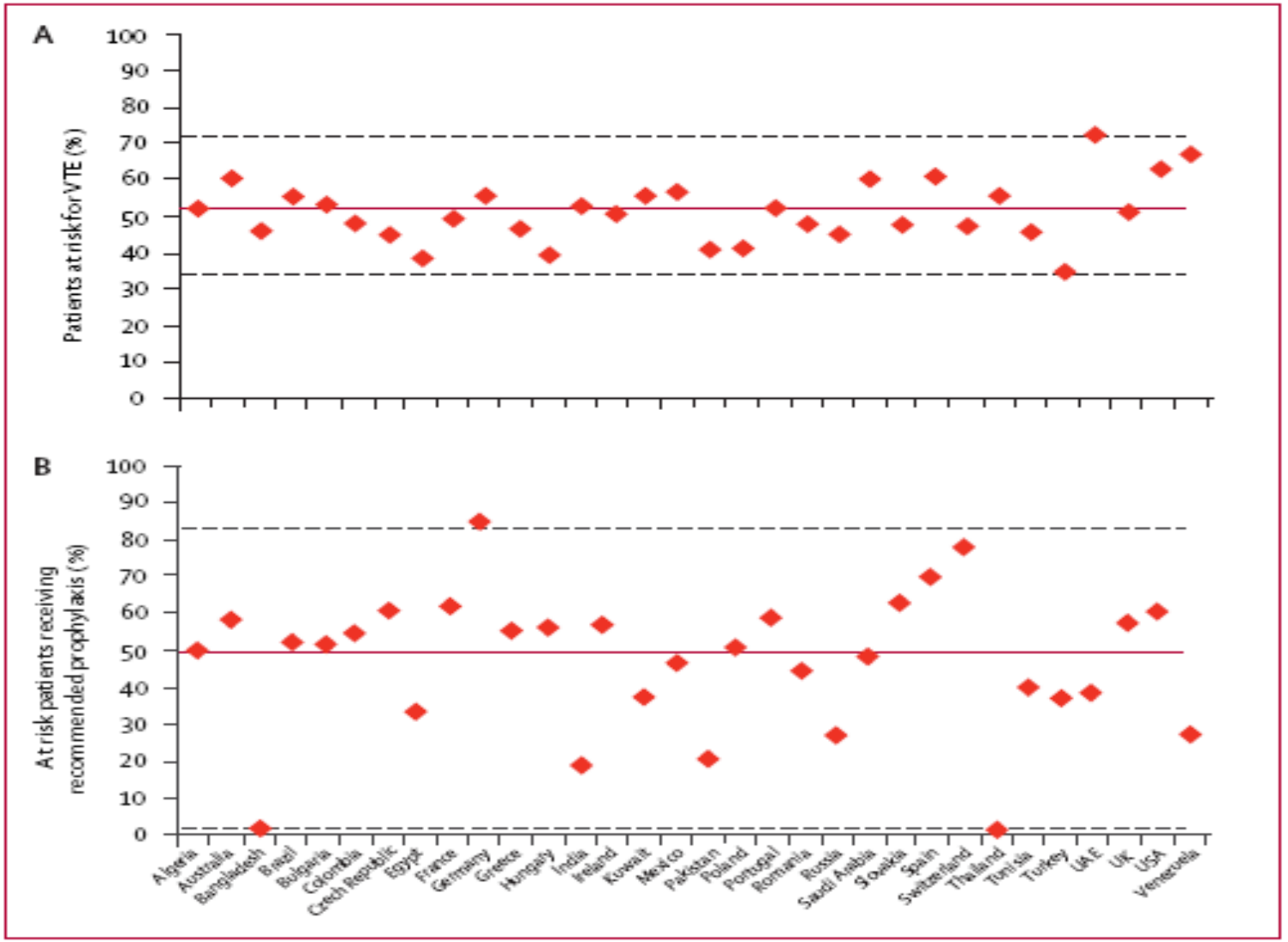
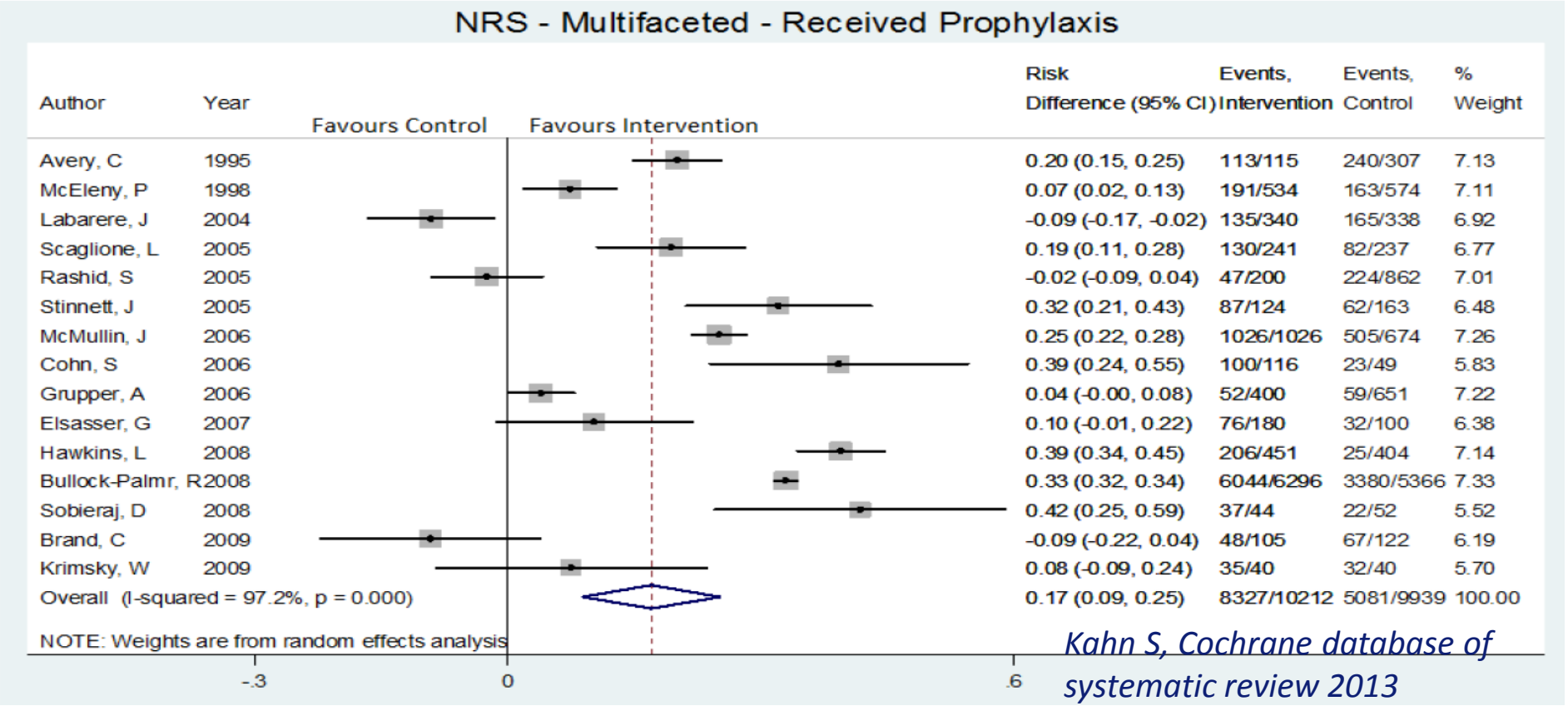


Figure 2: Proportion of patients at risk for VTE (A) and proportion of at-risk patients receiving recommended prophylaxis (B)

Cohen lancet 2008

implementatie

- welke middelen om implementatie te verbeteren?
- cochrane review; verbetering in voorschrijven profylaxe
- multifaceted interventies met waarschuwingssysteem meest effectief



Kahn S, Cochrane database of systematic review 2013

implementatie

Erasmus MC

- netto klinisch effect onderzoeken van multifaceted interventie
  - les geven,
  - posters,
  - zakkaartjes,
  - computer clinical decision support systems
  - electronische herinneringen
- prospective cluster-randomized trial in 27 ziekenhuizen.
- alle patienten > 40 jaar, opgenomen via SEH op medische afdeling
- voormeting 1,402 patienten (712 interventie en 690 control)
  nameting 15,351 patienten (8359 interventie en 6992 control)

Roy P-M, Plos one 2016

implementatie

	interventie	control
symptomatisch VTE, major bleeding	3.1%	3.2%
VTE	1.9%	1.9%
major bleedings	1.2%	1.3%
mortaliteit	11.3%	11.1%
proportion patients met profylaxe	35% naar 48%	40% naar 44%
terecht gegeven profylaxe	52% naar 51%	49% naar 49%

Conclusie
intervention gaf geen verbetering van terechte gegeven profylaxe of vermindering van klinische eindpunten

Roy P-M, Plos one 2016

Tromboseprofylaxe versus placebo

GRADE Matig	Het is waarschijnlijk dat tromboseprofylaxe (met LMWH, UFH of fondaparinux) in vergelijking met placebo het risico op symptomatische DVT verlaagt bij opgenomen niet-chirurgische patiënten. *Bronnen (ACCP, 2012)*

GRADE Matig	Het is waarschijnlijk dat tromboseprofylaxe (met LMWH, UFH of fondaparinux) in vergelijking met placebo het risico op niet-fatale longembolie verlaagt bij opgenomen niet-chirurgische patiënten. *Bronnen (ACCP, 2012)*

GRADE Matig	Het is mogelijk dat tromboseprofylaxe (met LMWH, UFH of fondaparinux) in vergelijking met placebo het risico op ernstige bloedingen verhoogt bij opgenomen niet-chirurgische patiënten. *Bronnen (ACCP, 2012)*

Erasmus MC

Aanbeveling

Geef bij voorkeur geen tromboseprofylaxe bij opgenomen niet-chirurgische patiënten met een **laag** tromboserisico (zoals patiënten zonder of met slechts één risicofactor voor VTE of een Padua predictie score <4 (tabel 3.3)).

Overweeg tromboseprofylaxe met anticoagulantia bij niet-chirurgische patiënten met een **hoog** tromboserisico, zoals patiënten met meerdere risicofactoren voor VTE of een Padua predictie score ≥4 (tabel 3.3). LMWH is hierbij het middel van eerste keus; het gebruik van fondaparinux is een alternatief.

Overweeg geen tromboseprofylaxe te geven aan patiënten met een **contra-indicatie** voor medicamenteuze tromboseprofylaxe, zoals bij een bloeding of de aanwezigheid van meerdere risicofactoren voor bloeding (tabel 3.4).

Overweeg mechanische profylaxe met elastische compressie kousen bij patiënten met een hoog tromboserisico (tabel 3.4) en een contra-indicatie voor medicamenteuze tromboseprofylaxe.

Geef geen verlengde profylaxe langer dan de duur van immobilisatie of opname.

conclusies

Erasmus MC

- niet-chirurgische opgenomen patienten hebben een verhoogd risico op trombose bij bepaalde aandoeningen en/of risicofactoren
- voor het vaststellen van het tromboserisico kan gebruikt gemaakt worden van de Padua risicoscore
- bij indicatie tromboseprofylaxe wordt meestal LMWH gebruikt
- implementatie van richtlijnen blijft een uitdaging