LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

Behandeling DVT/PE hoort NIET thuis in de eerste lijn

F.A. (Erik) Klok, MD PhD

Department of Thrombosis and Hemostasis

Leiden University Medical Center

The Netherlands

F.A.Klok@LUMC.nl

Belang van tweede lijn in VTE-management

1. Stellen van diagnose
   - ✓ Kan diagnostiek in 1e-lijn gebeuren?
2. Acute behandeling
   - ✓ Patiënten met DVT of longembolie die klinisch behandeld *moeten* worden
3. Chronische behandeling
   - ✓ Zorg voor patiënten met DVT of longembolie overstijgt ‘een paar maanden antistolling’

Diagnose van DVT

Table 1. **Clinical Decision Rule***

Variable	Points
Male	1
Use of hormonal contraceptives	1
Active [illegible]	1
Surgery in previous month	1
Absence of leg trauma	1
Distention [illegible]	1
Difference in calf circumference ≥3 cm†	2
Abnormal D-dimer assay (Clearview Simplify‡) result	6

* Patients with a score ≤3 did not receive a referral for ultrasonography; patients with a score ≥4 did.

DVT kan veilig worden uitgesloten in 1e-lijn

- 50% reductie in aantal verwijzingen
- €138/patiënt goedkoper
- 3-maanden VTE risico 1.4% (95%CI 0.6-2.9)

Büller HR et al, Ann Intern Med 2009; Ten Cate-Hoek AJ et al, J Thromb Haemost 2009

Diagnose van longembolie

Table 1| **Items of Wells pulmonary embolism rule**

Variables	Points
Clinical signs and symptoms of deep vein thrombosis (minimum of leg swelling and pain with palpation of deep veins)	3.0
Pulmonary embolism more likely than alternative diagnosis	3.0
Heart rate >100 beats/min	1.5
Immobilisation (>3 days) or surgery in previous four weeks	1.5
Previous pulmonary embolism or deep vein thrombosis	1.5
Haemoptysis	1.0
Malignancy (receiving treatment, treated in past six months, or palliative)	1.0

- 46% had Wells score ≤4 en normale D-dimeer
- 1.5% bleek na verwijzing toch longembolie te hebben

Longembolie kan mogelijk veilig worden uitgesloten in 1e-lijn

Diagnose van DVT of longembolie

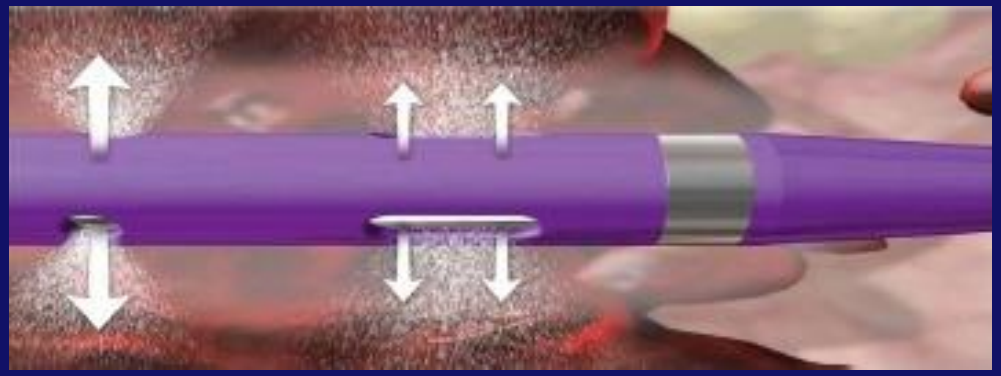
Vaststellen van de diagnose DVT of longembolie hoort in de 2e-lijn

Initiële behandeling van DVT in 1e lijn

- 3 RCTs in 1101 patiënten, gerandomiseerd tussen LMWH in 1e-lijn en UFH in 2e-lijn
- Geen verschil in veiligheid/effectiviteit
  - RR recidief VTE 0.78 (95%CI 0.48-1.3)
  - RR overlijden 0.72 (95%CI 0.44-1.2)
  - RR majeure bloeding 0.90 (95%CI 0.35-2.3)
  - RR beperkte bloeding 1.6 (1.03-2.4)
- 1-3 dagen opname thuisbehandelde groep
- 50-70% van alle geschikte patiënten werd geëxcludeerd

Schraibman IG et al, Cochrane Database Syst Rev 2007; Levine M et al, New Engl J Med 1996; Koopman MMW et al, Thromb Heamost 1996; Boccalon H et al, Arch Int Med 2000

Echter, nog meer nieuwe ontwikkelingen



- 1 RCT in 209 patiënten met proximale trombose: Catheter-directed thrombolysis versus LMWH
- 14% absolute risicoreductie voor PTS (NNT 7)
- 20% majeure of relevante bloeding

Enden T et al, Lancet 2012

Initiële behandeling van DVT niet in 1e lijn

1. Patiënten met phlegmasia cerulea dolens
2. Patiënten met belangrijke comorbiditeit
   - ✓ Ernstige nierinsufficiëntie
   - ✓ Ernstige leverinsufficiëntie
   - ✓ Patiënten met (zeer) hoog bloedingsrisico
   - ✓ Reeds opgenomen patiënten
3. Patiënten die intraveneuze pijnstilling nodig hebben of door immobiliteit niet meer ADL zelfstandig zijn
4. *Patiënten met een uitgebreide proximale DVT (?)*

Initiële behandeling DVT kan vaak in de 1e-lijn plaatsvinden

Initiële behandeling van longembolie in 1e lijn

Outcome	Cohort	Studies n	Patients n	Events n	Absolute risk % (95% CI)
Recurrence	Home treatment	13	1657	33	1.70 (0.92–3.12)
Recurrence	Early discharge	3	256	3	1.12 (0.22–5.43)
Recurrence	Hospital treatment	4	329	6	1.18 (0.16–8.14)
Mortality	Home treatment	13	1657	49	1.94 (0.79–4.84)
Mortality	Early discharge	3	256	6	2.34 (1.06–5.12)
Mortality	Hospital treatment	5	383	8	0.74 (0.04–11.14)
Bleeding	Home treatment	12	1555	15	0.97 (0.58–1.59)
Bleeding	Early discharge	3	256	2	0.78 (0.16–3.73)
Bleeding	Hospital treatment	5	383	4	1.04 (0.39–2.75)

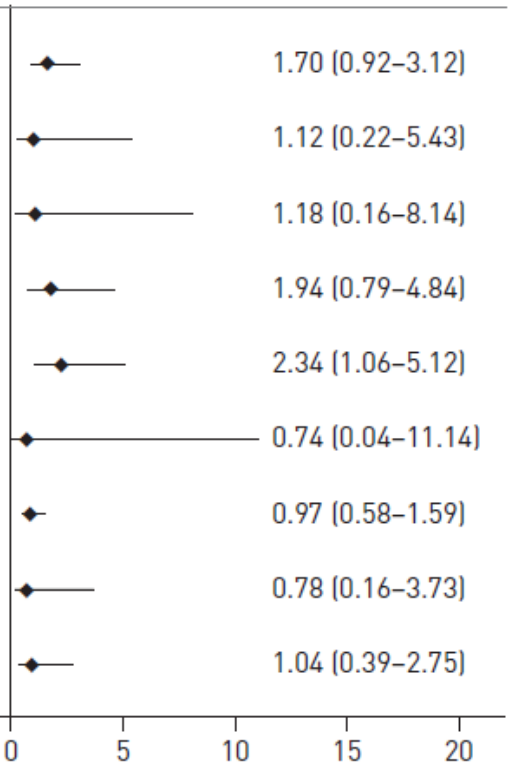


FIGURE 2 Pooled incidences of clinical outcome after pulmonary embolism in patients treated at home, discharged early or treated as inpatients.

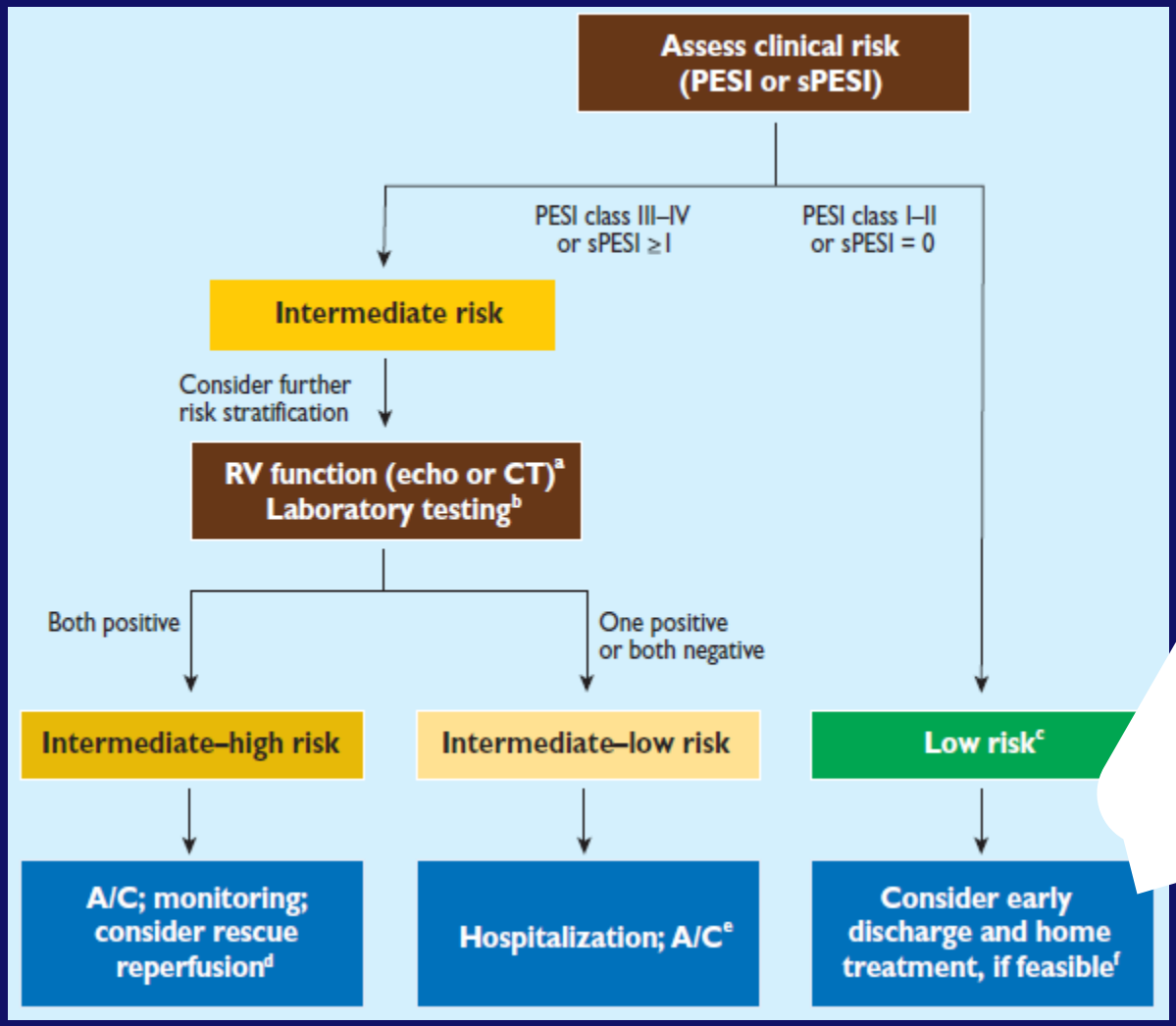
Zondag W et al, Eur Resp J 2013

Echter… op basis van welke criteria…?

Score	PESI		sPESI		HESTIA	
Score items (points)	Age	Age in years	Cancer	1 point	Hemodynamically instable?	1 point
	Male sex	10 points	Pulse rate ≥110/min	1 point	Thrombolysis or embolectomy necessary?	1 point
	Cancer	30 points	Systolic blood pressure <100 mm Hg	1 point	Oxygen supply to maintain saturation >90% for >24h?	1 point
	Chronic heart failure	10 points	Arterial oxygen saturation <90%	1 point	PE diagnosed during anticoagulant treatment?	1 point
	Chronic pulmonary disease	10 points	Chronic heart failure or chronic pulmonary disease	1 point	Medical or social reason for treatment in the hospital for more than 24 hours?	1 point
	Pulse rate ≥110/min	20 points	Age >80 years	1 point	Intravenous pain medication for more 24 hours?	1 point
	Systolic blood pressure <100 mmHg	30 points			Creatinine clearance of less than 30 ml/min?	1 point
	Respiratory rate >30 breaths/min	20 points			Severe liver impairment?	1 point
	Temperature <36 °C	20 points			Pregnant?	1 point
	Altered mental status	60 points			Documented history of HIT?	1 point
					High risk for bleeding?[6]	1 point
Risk categories						
Low risk	0-85 points		0 points		0 points	
Non-low risk	>85 points		≥ 1point		≥ 1point	

Aujesky D et al, Am J Respir Crit Care Med 2005; Jimenez D et al, Arch Int Med 2010; Zondag W et al, J Thromb Haemost 2011

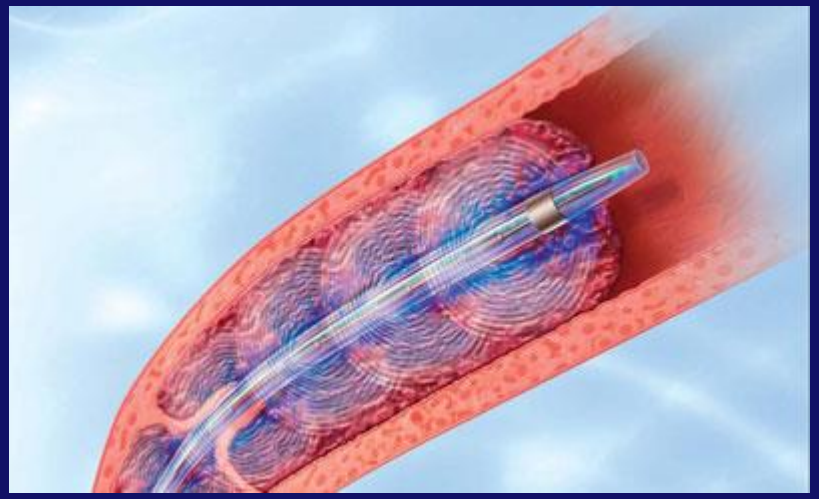
Wat zeggen de richtlijnen?



De 2 RCT's excludeerden >80% van alle patiënten….

Konstantinides S et al, Eur Heart J 2014; Aujesky D et al, Lancet 2011; den Exter PL et al, submitted

Nieuwe ontwikkelingen



- 1 RCT in 59 patiënten stabiele patiënten met RV disfunctie: ultrasound assisted catheter-directed thrombolysis versus LMWH
- Significant sneller herstel van rechter ventrikel
- Geen complicaties

Kucher N et al, Circulation 2015

Initiële behandeling van LE niet in 1e lijn

1. Patiënten die hemodynamisch instabiel zijn
2. Patiënten met een ‘intermediate-high risk’ longembolie
3. Zwangere patiënten
4. Patiënten met belangrijke comorbiditeit
   - ✓ Ernstige nierinsufficiëntie
   - ✓ Ernstige leverinsufficiëntie
   - ✓ (zeer) Hoog bloedingsrisico
   - ✓ Reeds opgenomen patiënten
5. Patiënten die zuurstofsuppletie of intraveneuze pijnstilling nodig hebben, danwel andere dwingende reden voor opname hebben

Het grootste deel van de initiële behandeling van longembolie dient in de 2e-lijn plaats te vinden

Chronische behandeling DVT of longembolie

1. Vaststellen duur en soort behandeling
   - ✓ VKA vs LMWH vs NOAC
   - ✓ Uitgangsbeeldvorming tbv toekomstige diagnostiek
2. Screenen onderliggende ziekte
   - ✓ Vooral na spontane trombose
3. Oplettendheid op, tijdige diagnostiek naar en zo mogelijk preventie van chronische complicaties
   - ✓ Posttrombotisch syndroom
   - ✓ Chronische tromboembolische pulmonale hypertensie
   - ✓ Arteriële vaatziekten

Behandeling van veneuze trombose moet 'precision medicine' zijn

Behandeling van DVT en longembolie *moet* regelmatig in de 2e-lijn, en kan soms in de 1e-lijn

Nauwe samenwerking 1e en 2e lijn is the key!

Heel veel kansen voor nauwere en betere samenwerking: 1.5-lijnszorg!