



Langdurige trombofylaxe na immobilisatie door een acute medische pathologie

Referentie

Dentali F, Mumoli N, Prisco D, et al. Efficacy and safety of extended thromboprophylaxis for medically ill patients. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Thromb Haemost* 2017;117:606-17.
DOI: 10.1160/TH16-08-0595

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et
Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

De consensusconferentie van het RIZIV (2013) over de preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie behandelde onder meer het probleem van trombofylaxe bij patiënten die geïmmobiliseerd zijn door medische redenen (1). Op basis van de criteria van de American College of Physicians Clinical Practice Guideline (2) en van de veiligheid op het vlak van majeure bloedingen beveelt het juryrapport van de consensusconferentie een farmacologische preventie met een heparine met laag moleculair gewicht alleen aan bij hoogrisicopatiënten (1). De behandeling moet toegediend worden tijdens de immobiliteitsfase en mag niet langer duren dan de hospitalisatieperiode (1). La Revue Prescrire stelt ook een heparine met laag moleculair gewicht voor als eerste keuze bij een acute medische pathologie met risico van veneuze trombo-embolie, zoals myocardinfarct zonder behandeling met trombolysen, CVA met langdurige immobilisatie of verlamming van een onderste lidmaat, hospitalisatie op intensieve zorgen of langdurige immobilisatie in combinatie met andere risicofactoren (gevorderde leeftijd, persoonlijke voorgeschiedenis, kanker, obesitas, acute infectie, acuut hartfalen of acute respiratoire insufficiëntie, enzovoort) (3). De Cochrane Collaboration publiceerde in 2014 een systematische review over het nut van heparine voor de preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten met een acute medische pathologie (met uitzondering van CVA en myocardinfarct) (4). In een meta-analyse van 10 RCT's die heparine met laag moleculair gewicht vergeleken met placebo of geen behandeling, was heparine effectiever dan placebo voor de vermindering van het risico van diepe veneuze trombose. Op basis van 6 RCT's die heparine met laag moleculair gewicht vergeleken met niet-gefractioneerde heparine besloten de auteurs dat heparine met laag moleculair gewicht werkzamer is dan niet-gefractioneerde heparine voor de preventie van diepe veneuze trombose en voor de vermindering van het bleedingsrisico.

Is het nuttig en veilig om bij patiënten met een acute medische pathologie de profylaxe voort te zetten na de acute fase, in de praktijk dus na de hospitalisatie? Op deze vraag probeerden Dentali et al. een antwoord te geven in een systematisch literatuuroverzicht met meta-analyse (5). Met 4 RCT's die voldeden aan de inclusiecriteria konden de auteurs 28 105 patiënten met een acute medische pathologie includeren en randomiseren over een groep met anticoagulatie alleen tijdens de hospitalisatie en een groep met voortgezette profylaxe na het ontslag uit het ziekenhuis. In de 4 RCT's was de trombofylactische behandeling uiteenlopend: enoxaparine, apixaban, rivaroxaban en betrixaban (niet beschikbaar in België).

In de 4 originele RCT's was de primaire uitkomstmaat telkens een samengesteld eindpunt. In de meta-analyse konden de auteurs echter alle elementen afzonderlijk evalueren: de incidentie van diepe veneuze trombose, longembool, veneuze trombo-embolie en mortaliteit door veneuze trombo-embolie. De resultaten geven een OR aan van 0,504 (95% BI van 0,287 tot 0,885) voor het risico van diepe veneuze trombose, 0,544 (95% BI van 0,297 tot 0,997) voor het risico van veneuze trombo-embolie, 0,633 (95% BI van 0,388 tot 1,034) voor het risico van longembool en 0,687 (95% BI van 0,445 tot 1,059) voor mortaliteit door veneuze trombo-embolie. Een voortgezette trombofylaxe verhoogt significant het risico van majeure bloedingen (OR 2,095; 95% BI van 1,333 tot 3,295), maar geeft geen verschil in risico van fatale bloedingen (OR 1,79; 95% BI van 0,384 tot 8,325). De auteurs berekenden een NNT van 339 voor diepe veneuze trombose en van 239 voor veneuze trombo-embolie en een NNH van 247 voor majeure bloedingen. Dat betekent dat respectievelijk 339 en 239 patiënten een voortgezette trombofylactische behandeling moeten ondergaan om 1 extra diepe veneuze trombose en 1 extra veneuze trombo-embolie te voorkomen en dat 247 behandelde patiënten aanleiding geven tot 1 majeure bloeding.

De studies die opgenomen zijn in de meta-analyse hebben enkele wezenlijke methodologische beperkingen. Drie van de 4 RCT's gebruikten een direct oraal anticoagulans en geen heparine met laag moleculair gewicht. De

geselecteerde populaties in de studies zijn heterogeen. In de analyse zijn zowel patiënten met symptomatische diepe veneuze trombose opgenomen als patiënten bij wie de diagnose gesteld is op basis van systematische echografie. We moeten het geringe voordeel in reductie van het risico van diepe veneuze trombose afwegen tegen het risico van majeure bloedingen. Diepe veneuze trombose is in de studies vaak vastgesteld op basis van systematisch echografisch onderzoek en was dus niet altijd symptomatisch. Daarom bevelen de auteurs geen verdere trombofylaxe aan na het ontslag uit het ziekenhuis. Minerva sluit zich aan bij deze aanbeveling. Het is echter mogelijk dat bij sommige subgroepen van patiënten (ouderen, bedlegerige patiënten) een voortgezette tromboprofylaxe wel een gunstig effect heeft.

Besluit

Deze systematische review met meta-analyse heeft enkele wezenlijke methodologische beperkingen. Langdurige tromboprofylaxe met enoxaparine, apixaban, rivaroxaban of betrixaban na hospitalisatie voor een acute medische pathologie vermindert statistisch significant het risico van diepe veneuze trombose en veneuze trombo-embolie, maar heeft geen effect op het risico van longembolus of op mortaliteit door veneuze trombo-embolie. Het gunstige effect moeten we afwegen tegen het statistisch significant verhoogde risico van majeure bloedingen.

Voor de praktijk

De consensusconferentie van het RIZIV (2013) (1) over de preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie beveelt een farmacologische preventie met een heparine met laag moleculair gewicht alleen aan bij hoogrisicopatiënten en baseert zich hiervoor op de criteria van de American College of Physicians Clinical Practice Guideline (2) en op de veiligheid op het vlak van majeure bloedingen.

Anno 2018 kunnen we bij patiënten met een acute medische pathologie niet systematisch een voortgezette tromboprofylaxe aanbevelen na de hospitalisatieperiode, omdat we nog niet weten welke subgroep van deze gehospitaliseerde populatie met een hoog risico van diepe veneuze trombose baat kan hebben bij tromboprofylaxe na de hospitalisatie.

Referenties

1. RIZIV. Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën. Consensusvergadering van 21/11/2013. Juryrapport – Lange tekst.
Update in voorbereiding: RIZIV. Het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia directe (DOAC) of vitamine K antagonist (VKA) in voorkamerfibrillatie (trombo-embolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie). Consensusvergadering van 30/11/2017. Literatuurstudie – Samenvatting.
2. Lederle FA, Zylla D, MacDonald R, Wilt TJ. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients and those with stroke: a background review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2011;155:602-15. DOI: 10.7326/0003-4819-155-9-201111010-00008
3. Prescrire Rédaction. Thromboses veineuses profondes: prévention. L'essentiel sur les soins de premier choix. *Rev Prescrire* 2017;1-7.
4. 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, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD003747.pub4
5. Dentali F, Mumoli N, Prisco D, et al. Efficacy and safety of extended thromboprophylaxis for medically ill patients. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Thromb Haemost* 2017;117:606-17. DOI: 10.1160/TH16-08-0595