

# Heparines met laag moleculair gewicht bij patiënten met acute interne pathologie

**Duiding:** P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

**Referentie:** Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, et al; LIFENOX Investigators. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2011;365:2463-72.

## Klinische vraag

Heeft het toevoegen van enoxaparine aan elastische kousen met graduele compressie een meerwaarde in vergelijking met elastische kousen alleen op het vlak van globale mortaliteit bij patiënten ouder dan 40 jaar gehospitaliseerd voor een acute interne pathologie en met risico van trombo-embolie?

## Achtergrond

Bij risicopatiënten gehospitaliseerd voor een acute interne pathologie was preventie van trombo-embolie in het ziekenhuis en bij (snel) ontslag aanbevolen<sup>1</sup>. Op drie maanden tijd verschenen in de V.S. twee richtlijnen met uiteenlopende aanbevelingen (november 2011<sup>2</sup> en januari 2012<sup>3</sup>). Dat nodigt uit om de wetenschappelijke onderbouwing van beide richtlijnen te vergelijken. Een RCT bij bedlegerige patiënten over het effect van heparines met laag moleculair gewicht (LMWH) als toevoeging aan elastische kousen met graduele compressie (de twee meest gebruikte preventieve middelen bij deze indicatie), kan hierover meer informatie aanbrengen.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 8 307 patiënten van minstens 40 jaar oud, 37,3% vrouwen, gehospitaliseerd voor minstens één van volgende redenen: acute decompensatie van hartfalen (31%), actieve kanker (behalve bij hospitalisatie voor chemotherapie) (4%), ernstige systemische infectie (64,4% waarvan de helft COPD) naast minstens één van volgende aandoeningen: chronisch longlijden (COPD, longfibrose, restrictief syndroom), obesitas (BMI >30), veneuze trombo-embolie (VTE) in de voorgeschiedenis, leeftijd  $\geq 75$  jaar (25%); én een voorziene hospitalisatieduur van minstens zes dagen, score van  $\leq 3$  op een schaal van 1 tot 6 (6=zeer ernstig ziek) of voor kankerpatiënten een score van  $\leq 2$  op een schaal van 0 tot 5 (5=zeer ernstig ziek)
- exclusiecriteria: o.a. chirurgie of majeur trauma in de zes voorbije weken, symptomatische diepe veneuze trombose (DVT) bij opname in de studie, multiorgaanfalen, actieve gedocumenteerde pathologische bloeding, contra-indicatie voor anticoagulantia, CVA bij inclusie of in de tien voorbije dagen, klepprothese, bevestigde hersenmetastasen, creatinineklaring  $< 30$  ml/min., ernstige anemie, lumbaalpunctie in de voorbije 24 uur.

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, triple geblindeerde, dubbel placebogecontroleerde, multicenter, internationale studie (vooral China en India, niet in de V.S.A. of Europa)
- interventie: bij alle patiënten elastische kousen met graduele compressie tot aan de knie (druk van 15 mmHg aan de enkel tot 10 mmHg aan de knie) en daarnaast ofwel enoxaparine subcutaan 40 mg eenmaal per dag ( $n=4\ 171$ ) ofwel placebo ( $n=4\ 136$ ) gedurende  $10 \pm 4$  dagen
- intention to treat analyse voor werkzaamheid en gemodificeerde intention to treat analyse (inname van minstens één dosis) voor veiligheid.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: globale mortaliteit op dag 30
- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: mortaliteit op dag 14 en dag 90, cardiopulmonale sterfte, samengestelde uit-

komstmaat (plotse dood + longembool op de dagen 14, 30 en 90)

- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding 48 u na het einde van de behandeling
- secundaire uitkomstmaten voor veiligheid: klinisch relevante niet-majeure bloedingen, niet-ernstige ongewenste effecten en mineure bloedingen.

### Resultaten

- studie-uitval: 0,5% op dag 30, 0,9% op dag 90
- meer studie-uitval omwille van ongewenste effecten in de enoxaparinegroep (3,6%) dan in de placebogroep (2,8%)
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid op dag 30: 4,9% mortaliteit in de enoxaparinegroep versus 4,8% in de placebogroep (RR 1,0; 95% BI van 0,8 tot 1,2;  $p=0,83$ )
- secundaire uitkomstmaten: geen significante verschillen, o.a. voor mortaliteit op dag 90
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: 0,4% (enoxaparine) versus 0,3% (placebo) (RR 1,4; 95% BI van 0,7 tot 3,1;  $p=0,35$ )
- secundaire uitkomstmaten voor veiligheid: RR voor alle bloedingen van 1,5 (95% BI van 1,1 tot 2,1;  $p=0,01$ )
- drie sterfgevallen omwille van hemorragie in de enoxaparinegroep.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat enoxaparine toevoegen aan elastische kousen met graduele compressie in vergelijking met elastische kousen alleen, de globale mortaliteit niet vermindert bij patiënten gehospitaliseerd omwille van een acute interne pathologie.

**Financiering van de studie:** firma Sanofi

**Belangenconflicten van de auteurs:** vijf auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van één of vaak meerdere farmaceutische firma's voor verscheidene redenen; één auteur verklaart geen belangenconflicten te hebben.

## Methodologische beschouwingen

Op het eerste zicht lijkt de opzet van deze LIFENOX-studie correct: sequentiële randomisatie en concealment of allocation volgens het boekje, dubbele blindering en blindering van onderzoekers en onderzoekspersoneel, duidelijke omschrijving van in- en exclusiecriteria en uitkomstmaten, en toepassing van intention to treat analyse. Daartegenover staan enkele belangrijke vragen: de keuze van de patiënten, de behandeling en de landen waarin het onderzoek plaatsvond. De patiëntselectie lichten we toe in de volgende paragraaf. Op het vlak van de behandeling motiveren de auteurs niet waarom de patiënten in beide groepen elastische kousen moesten dragen. In de inleiding van hun publicatie vermelden ze ook niet wat het effect is van elastische kousen op de mortaliteit vergeleken met helemaal geen interventie. Voor hun studie gingen ze uit van 7% mortaliteit met elastische kousen alleen en hoopten ze de mortaliteit te verminderen met 25% door enoxaparine toe te voegen. Het is dus helemaal niet duidelijk of de auteurs het dragen van dit type elastische kousen als een werkzame behandeling aanzien. In hun discussie geven ze toe dat het door hen gebruikte type kousen minder effectief blijkt te zijn, maar dit op basis van een later gepubliceerde studie! Onze vraag blijft dus onbeantwoord. Ook de keuze van de landen doet vragen rijzen over de extrapolatie van deze preventieve aanpak naar niet-Oosterse landen.

## Interpretatie van de resultaten

Niet alleen de individuele patiëntkenmerken, maar ook de etnische kenmerken verdienen enige aandacht. De patiënten moesten niet bedlegerig zijn, maar wel gehospitaliseerd voor minstens zes dagen. Het ging hoofdzakelijk om patiënten met een infectie (waarvan de helft ook met COPD), en patiënten met hartfalen. Deze kenmerken komen overeen met de patiëntkenmerken in de ADOPT-studie<sup>4</sup>. In de LIFENOX-studie includeerde men echter ook patiënten met kanker (4%), en dus met een verhoogd trombo-embolisch risico<sup>5</sup>. De totale studiepopulatie was echter niet ernstig ziek (inclusie van patiënten met gezondheidsscores  $\leq 3$  en voor patiënten met kanker  $\leq 2$ , zonder evenwel een motivatie voor de keuze van deze afkapwaarden te vermelden). In de ADOPT-studie daarentegen includeerde men alleen patiënten met matig tot ernstig verminderde mobiliteit<sup>6</sup>. Bij een sensitiviteitsanalyse stelden de auteurs van de LIFENOX-studie vast dat actieve kanker, COPD, twee of meer acute aandoeningen en nierlijden onafhankelijk samengaan met een verhoogde mortaliteit op dag 30. Diepe veneuze trombose was vreemd genoeg niet opgenomen als uitkomstmaat. In vergelijking met een systematische echografie was het klinisch vermoeden van DVT laag: 0,5% in de enoxaparinegroep en 0,7% in de placebogroep; men kon de diagnose objectief bevestigen bij respectievelijk 0,2% en 0,1% van de patiënten, zonder een duidelijk voordeel van enoxaparine.

## Andere publicaties

Een vroegere studie over de secundaire preventie van trombo-embolie bij kankerpatiënten toonde aan dat bij kankerpatiënten die recent een diepe veneuze trombose of longembolie doormaakten, heparines met laag moleculair gewicht als preventie effectiever en even veilig zijn dan orale anticoagulantia<sup>5</sup>. Het huidige debat situeert zich op het vlak van profylaxe bij patiënten met risico van trombo-embolie en gehospitaliseerd omwille van een acute interne pathologie. Bij de bespreking van de ADOPT-studie, vermeldden we reeds de besluiten van een literatuuroverzicht over profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie of CVA<sup>6,7</sup>. Profylaxe met heparine had geen significant effect op mortaliteit en verminderde eventueel de incidentie van longembolen maar verhoogde het risico van bloedingen en majeure bloedingen, waardoor het netto-effect gering of afwezig was. In dit literatuuroverzicht be-

sloten de auteurs ook dat mechanische profylaxe geen nut heeft bij post CVA-patiënten en daarenboven veel ongemakken veroorzaakt. Als we ons beperken tot de resultaten van de meta-analyse van de studies bij patiënten met acute interne pathologie (N=10, n=20 717), had heparine (alle verschillende vormen) geen voordeel op het vlak van mortaliteit (RR 0,94; 95% BI van 0,84 tot 1,04), maar wel als preventie van longembolen. Er was een tendens (statistisch niet significant) tot meer majeure bloedingen (RR 1,49; 95% BI van 0,91 tot 2,43). Het bloedingsrisico werd significant als men de resultaten van de post CVA-studies toevoegde (RR 1,61; 95% BI van 1,13 tot 2,10). Deze studies maakten 70% uit van het gewicht van de meta-analyse. Bijna tegelijkertijd verscheen ook een ander systematisch literatuuroverzicht<sup>8</sup>. In deze publicatie includeerde men geen oorspronkelijke studies, maar drie systematische literatuuroverzichten van goede methodologische kwaliteit<sup>9,10</sup> (de review van de Cochrane Collaboration is intussen uit deze databank verwijderd). Ook dit overzicht kon geen significante verschillen aantonen voor majeure bloedingen (OR 1,32; 95% BI van 0,73 tot 2,37), globale mortaliteit (OR 0,97; 95% BI van 0,79 tot 1,19) en niet-fataal longembolus. Voor de preventie van DVT was de RR randsignificant (0,47; 95% BI van 0,22 tot 1). De indeling in functie van het risico is hier zeer informatief. Bij een initieel laag risico (2/1 000) trad in de heparinegroep op 1 000 behandelde patiënten één symptomatische DVT minder op (95% BI van 1 minder tot 0 meer). Bij een initieel hoog risico (67/1 000) stelde men op 1 000 behandelde patiënten 34 symptomatische DVT's minder vast (van 51 minder tot 0 meer). De auteurs geven twee referentiescorelijsten. De eerste scorelijst evalueert het risico van veneuze trombo-embolie (**Padua Prediction Score**). De andere scorelijst meet het **bloedingsrisico bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie**. Deze laatste scorelijst is niet gevalideerd en is gebaseerd op observationeel onderzoek<sup>11</sup>.

## Besluit Minerva

Deze RCT toont aan dat enoxaparine toevoegen aan het dragen van elastische kousen met graduele compressie niet doeltreffender is dan alleen elastische kousen dragen om de globale mortaliteit te verminderen bij patiënten gehospitaliseerd voor een acute interne pathologie en met risico van DVT.

## Voor de praktijk

Voor patiënten gehospitaliseerd omwille van een (acute) interne pathologie, beveelt een richtlijn in de V.S.A.<sup>3,8</sup> een trombofylactische anticoagulatetherapie aan bij een verhoogd trombotisch risico (Padua Prediction Score  $\geq 4$  punten, GRADE 1B). Deze aanbeveling geldt niet bij een laag risico (GRADE 1B) of bij een hoog bloedingsrisico (GRADE 1B). Bij een laag risico raadt men elastische kousen niet aan (GRADE 1B), maar wel bij een hoog risico van bloedingen en trombo-embolie en wanneer geen anticoagulatetherapie gegeven wordt (GRADE 2C). We zouden deze aanbevelingen ook kunnen toepassen bij acute situaties van bedlegerigheid door een interne pathologie die niet in het ziekenhuis wordt behandeld, maar niet bij chronische immobilisatie thuis of in een rust- en verzorgingstehuis (in het laatste geval geen systematische trombofylaxe aanbevolen) (GRADE 2C)). Door de aard van de studie-opzet brengt de LIFENOX-studie geen nieuwe elementen aan die deze aanbevelingen in vraag stellen.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)