

Lavmolekylært heparin som profylakse mod venøs tromboemboli hos indlagte medicinske patienter

Jonas Emil Sabroe & Søren Martin Madsen

STATUSARTIKEL

Medicinsk Afdeling,
Sjællands Universitets-
hospital, Køge

Ugeskr Læger
2016;178:V04160240

Venøs tromboemboli (VTE) omfatter dyb venøs trombose (DVT) og lungeemboli (LE). Incidensen af VTE blandt indlagte medicinske patienter er – afhængigt af risikofaktorer og opfølgningstid – rapporteret at variere mellem 0,69% og 14,9% [1-4]. Risikofaktorer for VTE hos medicinske patienter er alder, mandligt køn, kronisk hjertesvigt, infektion, øvre gastrointestinal sygdom, koagulationsforstyrrelser, nyresvigt, anæmi, cancer, overvægt, inflammatorisk tarmsygdom, akut respiratorisk insufficiens, hormonbehandling, immobilisering, trombofili, nylig kirurgi eller nyligt traume, akut myokardieinfarkt, iskæmisk apopleksi, reumatologisk lidelse samt tidligere VTE [2, 5, 6].

Det er påvist, at man på 91,2% af de danske internmedicinske afdelinger med mere end ét subspecialt generelt benytter tromboseprofylakse, men at brugen på de pågældende afdelinger kun i 21,6% af tilfældene sker ud fra guidelines [7]. Formålet med denne artikel er at gennemgå publikationer med højt evidensniveau samt publicerede guidelines og modeller til risikovurdering ved brugen og effekten af farmakologisk VTE-profylakse hos akut indlagte medicinske patienter (Tabel 1).

RESULTATER

Metaanalyser

I Tabel 2 vises effektmål og resultater fra metaanalyser af sammenligning af kontrolpersoner og akut indlagte medicinske patienter, der var i behandling med lavmolekylært heparin (LMWH) (eller fondaparinux). Metaanalyserne viste varierende effekt af medicinsk tromboseprofylakse på forebyggelse af VTE. Man fandt ikke i nogen studier forskel på mortaliteten hos patienterne i interventionsgrupperne og kontrolpersonerne. De fleste studier, hvor man rapporterede om blødningsrisiko, viste, at medicinsk tromboseprofylakse ikke var forbundet med øget risiko for major blødning.

Guidelines

Guidelines fra American College of Chest Physicians (ACCP) [6] og American College of Physicians (ACP) [13] refereres hyppigt i litteraturen. I begge guidelinene anbefales brug af medicinsk tromboseprofylakse til udvalgte akut indlagte medicinske patienter, som er i højrisiko for trombose og ikke bløder eller er i risiko for at bløde. I guidelinene fra ACCP benyttes The Padua Prediction Score [14] til stratificering af patienter i lav-

TABEL 1

Inkluderede metaanalyser.

Reference	Studier i metaanalysen, n ^a	Patienter i metaanalysen, n ^b	Eksklusionskriterier for studier i metaanalysen
Bump et al, 2009 [8]	5	7.443	Studier som inkluderer patienter med apopleksi Studier som inkluderer patienter med AKS Studier udelukkende af patienter i ITA
Wein et al, 2007 [9]	11	10.371	Studier udelukkende af patienter i ITA
Spencer et al, 2014 [10]	4 + 4 ^c	7.197 + 9.483 ^d	Studier som inkluderer patienter med apopleksi Studier som inkluderer patienter med AKS Studier udelukkende af patienter i ITA
Vardi et al, 2012 [4]	7	8.369	Studier af patienter med specifikke sygdomstilstande
Sjalander et al, 2008 [11]	7	8.902	-
Lloyd et al, 2008 [12]	4	5.516	Studier som inkluderer patienter med apopleksi

AKS = akut koronar syndrom; ITA = intensivafsnit; LMWH = lavmolekylært heparin.

a) Som undersøger LMWH over for kontroller.

b) Som indgår i studier, som undersøger LMWH over for kontroller.

c) 4 studier indgik i en primær analyse (beskrives i denne artikel), mens yderligere 4 studier indgik i en sekundær analyse (beskrives ikke i denne artikel).

d) 7.197 patienter indgik i en primær analyse, mens yderligere 9.483 indgik i en sekundær analyse.

og højrisko for VTE. Tilsvarende opstilles der i guidelinene fra ACCP en række risikofaktorer for blødning, med hvilke patienterne stratificeres i lav- og højrisko-grupper. I guidelinene fra ACP anbefales der derimod ikke brug af risikovurderingsmodeller. I stedet anbefales det, at klinikerne vurderer den enkelte patients VTE- og blødningsrisiko ud fra en række kendte risikofaktorer.

Risikovurderingsmodeller

Der er ikke enighed om holdningen til modeller for stratificering af akut indlagte medicinske patienter efter VTE-risiko. Guidelinen fra ACCP bygger på en risikovurderingsmodel, mens forfatterne bag guidelinen fra ACP mener, at risikovurderingsmodellerne ikke er tilstrækkeligt validerede. The Padua Prediction Score [14] består af følgende risikofaktorer: aktiv cancer (3 point), tidligere VTE fraset superficiel venøs trombose (3 point), reduceret mobilitet (3 point), kendt trombofili (3 point), nylig (< 1 md) traume og/eller kirurgi (2 point), alder ≥ 70 år (1 point), hjerte- eller respirationssvigt (1 point), akut myokardieinfarkt eller iskæmisk apopleksi (1 point), akut infektion og/eller reumatologisk lidelse (1 point), *body mass index* ≥ 30 kg/m² (1 point) og igangværende hormonbehandling (1 point). Modellen er forsøgt valideret i et prospektivt kohortestudie [14], hvor 1.180 konsekutivt valgte medicinske patienter i et enkeltcenterstudie blev inkluderet. Patienterne blev inddelt efter, om de var i høj risiko for VTE (score ≥ 4 point) eller i lav risiko for VTE (score < 4 point). I alt 469 patienter blev vurderet at være i høj risiko for VTE, mens 711 var i lav risiko. I alt 283 patienter i høj risiko fik ingen eller utilstrækkelig farmakologisk VTE-profylakse. Tooghalvtreds patienter i lav risiko fik farmakologisk VTE-profylakse. Opfølgingsperioden var 90 dage. I gruppen af patienter i høj risiko blev der registreret 31 patienter, som havde VTE og ikke fik farmakologisk profylakse. To tilfælde af VTE blev registreret i gruppen af patienter i lav risiko.

DANSKE BEHANDLINGSVEJLEDNINGER

I Danmark offentliggjorde Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) i november 2015 en behandlingsvejledning for tromboseprofylakse til blandede, akut indlagte, medicinske patienter [15]. Medicinsk tromboseprofylakse anbefales til udvalgte patienter. Førstevalgspræparat er LMWH. ImpACT-ILL-risikovurderingsmodellen (**Tabel 3**) anvendes til identifikation af patienter, der er i høj risiko for VTE, mens IMPROVE-risikovurderingsmodellen (**Tabel 4**) anbefales anvendt til identifikation af patienter med høj blødningsrisiko. Som anført i behandlingsvejledningerne kontraindicerer en række tilstande brug af farmakologisk VTE-profylakse. Disse tilstande er bl.a. svær hypertension, anti-koagulansbehandling og aktiv blødning.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Metaanalyser har vist varierende effekt og risici ved brug af lavmolekylære hepariner til forebyggelse af venøs tromboemboli hos akut indlagte medicinske patienter.
- ▶ I guidelinene anbefales brug af farmakologisk tromboseprofylakse til udvalgte akut indlagte medicinske patienter. I danske retningslinjer publiceret af Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin anbefales brug af risikovurderingsmodeller til identifikation af medicinske patienter, som bør tilbydes farmakologisk tromboseprofylakse. Således bør patienter, der har høj trombooserisiko og lav blødningsrisiko, tilbydes farmakologisk tromboseprofylakse, hvor høj trombooserisiko defineres som ImpACT-ILL score ≥ 4 , mens lav blødningsrisiko defineres som IMPROVE score < 7.
- ▶ Lavmolekylære hepariner er førstevalgspræparater.

Kontraindikationer for farmakologisk VTE-profylakse er ikke anført i IMPROVE-modellen. Tidligere heparin-hypersensitivitet eller immunmedieret heparininduceret trombocytopeni indikerer skift til fondaparinux eller argatroban, mens svær nyreinsufficiens indikerer skift til ufraktioneret heparin. Ved blødningskomplikationer under farmakologisk tromboseprofylakse anbefales mekanisk profylakse. VTE-profylakse anbefales under

TABEL 2

Patienter, der fik lavmolekylært heparin, vs. kontrolpersoner (placebo eller ingen behandling) med antallet af metaanalyser, hvor man undersøgte diverse effektmål.

	Ingen signifikant forskel, n [ref.]	Signifikant forskel, n [ref.]	
		til fordel for LMWH	til fordel for kontroller
Symptomatisk VTE	1 [4]	-	-
<i>DVT</i>			
Total-DVT ^a	-	3 [8-10] ^b	-
Ikkesymptomatisk DVT	-	2 [11, 12]	-
Symptomatisk DVT	3 [4, 10, 11]	-	-
<i>LE</i>			
LE ^c	2 [8, 10]	1 [9]	-
Symptomatisk LE	1 [4]	1 [11]	-
Fatal LE	1 [10]	-	-
Mortalitet	6 [4, 8-12]		
<i>Blødning</i>			
Totalblødning ^d	1 [9]	-	-
Minorblødning	1 [9]	-	1 [10]
Majorblødning	4 [4, 9-11]	-	1 [12]
Trombocytopeni	1 [9]	-	-

DVT = dyb venetrombose; LE = lungeemboli; LMWH = lavmolekylært heparin; VTE = venøs tromboemboli.

a) Total-DVT = symptomatisk + ikkesymptomatisk DVT.

b) [9] angav DVT som effektmål uden at specificere, om der var tale om symptomatisk eller ikkesymptomatisk DVT.

c) Ikke specificeret, om der er tale om symptomatisk og/eller asymptomatisk LE.

d) Total = minor + major.

Lungeemboli
(WebPath).

indlæggelsen. Det anføres, at der ikke er evidens for profylaktisk behandling i mere end 10-14 dage.

DISKUSSION

Flere metaanalyser viser tvivlsom effekt af LMWH som medicinsk VTE-profylakse hos indlagte medicinske patienter. På trods af dette anbefaler man i guidelinene brug af medicinsk tromboseprofylakse, herunder LMWH, til udvalgte indlagte medicinske patienter. Resultatet af metaanalyserne afhænger af de inkluderede randomiserede kontrollerede studier (RCT). Størrelsen på hvert enkelt inkluderet RCT har betydning for dets indflydelse på resultatet af metaanalysen. Kvaliteten af metaanalyserne afhænger af, om de inkluderede RCT'er er sammenlignelige. De metaanalyser, der er nævnt i denne artikel, bygger på RCT'er, hvor risikoen for VTE i studiepopulationen varierede, udtrykt ved hyppigheden af VTE i placebogruppen. Eksempelvis indgår et større RCT af *Mahé et al* [16] (n = 2.474) i fire af de ovennævnte metaanalyser [4, 8, 10, 11].

TABEL 3

ImPACT-ILL-scorer.

Risikofaktor	Point*
Tidligere VTE	3
Kendt trombofili	2
Paralytisk ben	2
Aktiv cancer	2
Immobilisering ≥ 7 dage	1
Indlagt på ICU	1
Alder > 60 år	1

ICU = intensivafsnit; ImPACT = Illinois Medicaid Program Advanced Cloud Technology; VTE = venøs tromboemboli.

a) 0-1 point: lav risiko; 2-3 point: moderat risiko; > 3 point: høj risiko (indicerer tromboseprofylakse).

I studiet undersøgte bl.a., om nadroparin reducerede raten af VTE hos immobiliserede, indlagte, medicinske patienter. Studiepopulationen var generelt i lav risiko for VTE. I placebogruppen (n = 1.244) registreredes således ved venografi 21 tilfælde af VTE. *Mahé et al* fandt ingen signifikant forskel på risiko for VTE hos gruppen af patienter, der var behandlet med nadroparin, og

placebogruppen. Omvendt indgik et mindre RCT af *Samama et al* [17] (n = 1.102) i alle seks ovennævnte metaanalyser [4, 8-12]. I dette studie sammenlignedes to forskellige daglige doser af enoxaparin (40 mg og 20 mg) med placebo. Studiepopulationen var akut indlagte medicinske patienter, der var mere selekterede mht. risiko for VTE end populationen i studiet af *Mahé et al* [16]. I placebogruppen (n = 288) registreredes ved ultralydskanning eller venografi 43 tilfælde af VTE. *Samama et al* fandt, at 40 mg enoxaparin signifikant reducerede risikoen for VTE, mens der ikke var signifikant forskel mellem gruppen af patienter, der blev behandlet med 20 mg enoxaparin, og placebogruppen.

Hvis farmakologisk tromboseprofylakse benyttes i en selekteret gruppe af akut indlagte medicinske patienter med høj risiko for VTE, foreligger der således evidens for gavnlig effekt. I den kliniske hverdag bør indlagte medicinske patienter, der er i høj risiko for VTE, identificeres og sættes i profylaktisk behandling. Identifikation af patienter, der er i høj risiko for VTE kan ske ud fra risikovurderingsmodeller som Padua Prediction Score eller ImPACT-ILL-modellen.

TABEL 4

IMPROVE-scorer.

Risikofaktor	Point*
Moderat nyreinsufficiens: GFR 30-59 ml/min	1
Mandligt køn	1
Alder 40-84 år	1,5
Aktiv cancer	2
Reumatologisk sygdom	2
CVK	2
Indlagt på ICU	2,5
Svær nyreinsufficiens: GFR < 30 ml/min	2,5
Leverinsufficiens: INR > 1,5	2,5
Alder > 84 år	3,5
Trombocytkoncentration < 50 mia./l	4
Blødning < 3 mdr. før indlæggelse	4
Aktivt gastroduodenalt ulcus	4,5

CVK = centralt venekateter; GFR = glomerulær filtrationsrate; ICU = intensivafsnit; IMPROVE = International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism; INR = international normaliseret ratio.

a) < 7 point: lav blødningsrisiko; ≥ 7 point: høj blødningsrisiko (farmakologisk tromboseprofylakse bør undgås).

KONKLUSION

Metaanalyser viser varierende effekt af LMWH som VTE-profylakse hos akut indlagte medicinske patienter, ligesom der er fundet varierende risiko forbundet med brug af LMWH. I guidelinene og et nyligt publiceret RADS-dokument anbefales farmakologisk VTE-profylakse efter risikovurdering af akut indlagte medicinske patienter. Der er delte meninger om validiteten af risikovurderingsmodeller til brug hos akut indlagte medicinske patienter og deres behov for farmakologisk VTE-profylakse. Alt i alt bør medicinsk tromboseprofylakse tilbydes udvalgte akut indlagte medicinske patienter, der er i høj risiko for VTE og i lav risiko for blødning. LMWH er førstevalgspræparat. Vi vil i nærmeste fremtid implementere systematisk brug af farmakologisk VTE-profylakse hos akut indlagte medicinske patienter på Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge.

SUMMARY

Jonas Emil Sabroe & Søren Martin Madsen:

Low molecular weight heparin as venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients

Ugeskr Læger 2016;178:V04160240

In this study we reviewed the literature for meta-analyses investigating the effect and risk associated with low molecular weight heparin (LMWH) as venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in hospitalized medical patients. Furthermore, we identified reputable clinical practice guidelines for VTE prophylaxis in hospitalized medical patients. We included six meta-analyses and two guidelines. Meta-analyses showed varying results of LMWH as VTE prophylaxis. Both guidelines recommend pharmacological VTE prophylaxis for selected hospitalized medical patients.

KORRESPONDANCE: Jonas Emil Sabroe.

E-mail: jonasemilsabroe@gmail.com

ANTAGET: 10. maj 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20. juni 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Turpie AG. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) trial. *Am J Cardiol* 2000;86:48M-52M.
2. Guijarro R, San Roman C, Arcelus JI et al. Bleeding and venous thromboembolism arising in acutely ill hospitalized medical patients. *Eur J Intern Med* 2014;25:137-41.
3. Mahan CE, Fisher MD, Mills RM et al. Thromboprophylaxis patterns, risk factors, and outcomes of care in the medically ill patient population. *Thromb Res* 2013;132:520-6.
4. Vardi M, Steinberg M, Haran M et al. Benefits versus risks of pharmacological prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in unselected medical patients revisited. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:11-9.
5. Alikhan R, Cohen AT, Combe S et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004;164:963-8.
6. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 9th ed. *Chest* 2012;141(suppl 2):195S-226S.

7. Kolodzeike P, Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS et al. Inadequate use of prophylaxis against venous thromboembolism in Danish medical departments. *Dan Med Bull* 2011;58:A4329.
8. Bump GM, Dandu M, Kaufman SR et al. How complete is the evidence for thromboembolism prophylaxis in general medicine patients? *J Hosp Med* 2009;4:289-97.
9. Wein L, Wein S, Haas SJ et al. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1476-86.
10. Spencer A, Cawood T, Frampton C et al. Heparin-based treatment to prevent symptomatic deep venous thrombosis, pulmonary embolism or death in general medical inpatients is not supported by best evidence. *Intern Med J* 2014;44:1054-65.
11. Sjalander A, Jansson JH, Bergqvist D et al. Efficacy and safety of anti-coagulant prophylaxis to prevent venous thromboembolism in acutely ill medical inpatients: a meta-analysis. *J Intern Med* 2008;263:52-60.
12. Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I et al. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008;6:405-14.
13. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL et al. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011;155: 625-32.
14. Barbar S, Noventa F, Rossetto V et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8:2450-7.
15. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Tromboseprofylakse – medicinske patienter. www.regioner.dk/medicinsite/rads/behandlingsvejledninger/~media/BEA4F95AE84E447B93A54453837BC543.ashx (20. feb 2016).
16. Mahe I, Bergmann JF, d'Azemar P et al. Lack of effect of a low-molecular-weight heparin (nadroparin) on mortality in bedridden medical inpatients: a prospective randomised double-blind study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:347-51.
17. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.