

## Uitkomsten van drie verschillende tromboprofylactische schema's na pancreaschirurgie

### Introductie

Postpancreatectomy Hemorrhage (PPH) en Veneuze Thromboembolische Events (VTE) zijn complicaties die kunnen optreden na pancreaschirurgie. Toediening van laagmoleculairgewicht heparine (LMWH) is de standaard ter preventie van VTE. De afgelopen jaren is de richtlijn voor tromboprofylaxe een aantal keren gewijzigd. Volgens de huidige nationale richtlijn dienen patiënten na pancreaschirurgie 1dd 5700 IE Fraxiparine voor 6 weken te krijgen. Echter door de zichtbare toename van PPH in een korte tijd werd in het LUMC ervoor gekozen om de piekdosering te verlagen en 2dd2850 IE Fraxiparine voor 6 weken te geven.

### Doelen

- Het inventariseren van de incidentie van klinisch relevante PPH (CR-PPH) en VTE in drie LMWH-doseringsgroepen.
- Het in kaart brengen van timing en onafhankelijke voorspellers voor het ontwikkelen van CR-PPH en VTE.

### Materiaal en Methode

#### Patiënten- en data-acquisitie

De Medisch Ethische Commissie van het Leids Universitair Medisch Centrum heeft een verklaring van 'Geen Bezwaar' gegeven voor dit onderzoek.

**Inclusiecriteria:** electieve pancreasresectie tussen november 2013 tot september 2017.

**Exclusiecriteria:** preoperatief LMWH gebruik en het niet starten van LMWH postoperatief.

Afhankelijk van welke richtlijn op dat moment van kracht was konden alle patiënten onderverdeeld worden in drie groepen:

- 1) Single-dose groep (1dd2850 IE Fraxiparine, gedurende de opname)
- 2) Double-dose groep (1dd5700 IE Fraxiparine, voor 6 weken)
- 3) Split-dose groep (2dd2850 IE Fraxiparine, voor 6 weken)

Data werd vanuit de prospectief bijgehouden database en uit patientendossiers door twee onafhankelijke onderzoekers verzameld.

#### Definities

PPH's werden gescoord volgens de International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). VTE's werden gescoord als geobjectieerde VTE, fatale VTE en VTE op ongebruikelijke locaties (bijv. abdominale venen).

Een event werd gedefinieerd als een CR-PPH of VTE binnen 6 weken postoperatief.

Overige complicaties werden gedefinieerd als klinisch relevante: pancreasfistels (CR-POPF), gallekkage, chyluslekkage en vertraagde maaglediging (volgens ISGPS criteria).

#### Statistische analyse

Patiënten die de zes weken durende tromboprofylaxe periode niet voltooiden (bijv. vanwege overlijden of herstart van therapeutische anticoagulantia) werden gecensureerd op de dag van staken. Follow-up was 43 dagen (duur van tromboprofylaxe plus vijf maal de halfwaardetijd van Fraxiparine). Time-to-event analyse en uni- en multivariabele analyse van event, CR-PPH en VTE werden uitgevoerd.

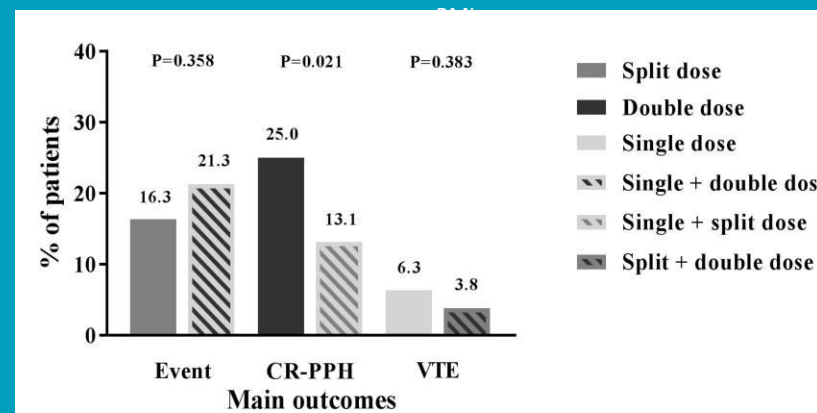
### Hypothesen

- 1) We verwachten **lagere** incidentie **events (VTE of CR-PPH)** in de split-dose groep. De redenatie hierachter is dat door het verlagen van de piekdosering Fraxiparine er minder CR-PPH zullen optreden dan in de double-dose groep. Anderzijds verwachten we minder VTE dan in de single dose groep vanwege de hogere dosering Fraxiparine.
- 2) We verwachten een **hogere** incidentie **CR-PPH** in de double-dose groep ten opzichte van de single en de split -dose groepen.
- 3) We verwachten een **hogere** incidentie **VTE** in de single-dose groep ten opzichte van de split-dose en double-dose groepen.

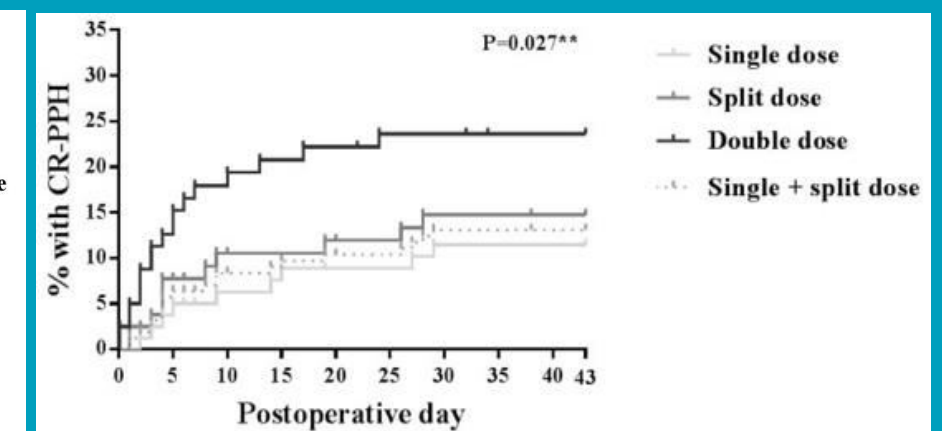
### Resultaten

In totaal werden er 240 patiënten geïnccludeerd (80 per doseringgroep).

- Double-dose groep toonde twee keer zoveel (25%) CR-PPH vergeleken met single-dose (12,5%) en split-dose (13,8%) groepen.
- Dubbel zoveel re-laparotomieën i.v.m. CR-PPH werden uitgevoerd in de double-dose groep (N=13) vs. andere groepen (N=6)
- Totaal aantal VTE was laag en niet significant tussen de groepen
- Time-to-event analyse toonde hoger aantal CR-PPH in de double-dose groep vs. andere groepen gecombineerd (P=0,016)
- CR-PPH trad in 70,7% van de gevallen binnen 10 postoperatieve dagen op vs. 36,4% van de VTE's
- Uit uni- en multivariate analyse kwamen drie onafhankelijke voorspellers voor een event:
  - Dubbele dosis Fraxiparine
  - CR-POPF



Figuur 1. Belangrijkste uitkomsten (event, CR-PPH en VTE). Event=split-dose vs. de rest. CR-PPH=double-dose vs. de rest. VTE=single-dose vs. de rest



Figuur 2. Time-to-event analyse van CR-PPH. CR-PPH=double vs andere doseringsgroepen.

### Conclusies

- De double-dose groep heeft significant meer CR-PPH en relaparotomieën
- CR-PPH treedt met name in de eerste 10 postoperatieve dagen op
- VTE niet significant meer in een van de groepen, echter kleine aantallen
- CR-POPF onafhankelijke voorspeller voor CR-PPH
- Op basis van huidige data niet duidelijke welke dosering beter is: single-dose of split-dose, verder onderzoek is daarom geïndiceerd
- Huidige richtlijn moet behoedzaam toegepast worden
- Overweging: eerste 10 postoperatieve dagen single-dose, daarna split-dose tenzij patiënt een pancreasfistel ontwikkelt

### Bedankt!

Wij danken prof. S. le Cessie en prof. H. Putter van de afdeling Medische Statistiek en Bio-informatica aan het Leids Universitair Medisch Centrum voor waardevolle discussies.

Dit onderzoek werd ondersteund door ZonMw (projectnummer: 50-53125-98-031 RG Hanna-Sawires) en een Bas Mulder Award (subsidie UL2015-7665) van de Alpe d'HuZes-stichting Dutch Cancer Society (JV Groen & JSD Mieog)

### Referenties

- 1) Nederlandse Richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie
- 2) Wente MN et al. 2007, Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition
- 3) Gould MK et al. 2012, Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.

### Contact

Randa Hanna-Sawires, arts-onderzoeker  
Afdeling Chirurgie Leids Universitair Medisch Centrum  
E: R.G.Hanna-Sawires@lumc.nl  
T: Tel: 071- 526 53 33

