

Hikarigaoka Journal Club

DVTにIVCフィルターは必要？

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Eight-Year Follow-Up of Patients With Permanent Vena Cava Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism : The PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study
The PREPIC Study Group

練馬光が丘病院

総合内科

PGY-4 五味 智香

監修：筒泉 貴彦

Agenda

1. 症例
2. 論文の背景
3. 介入方法
4. UFHとLMWH
5. 結果
6. 批判的吟味
7. 本患者への適用
8. ガイドライン

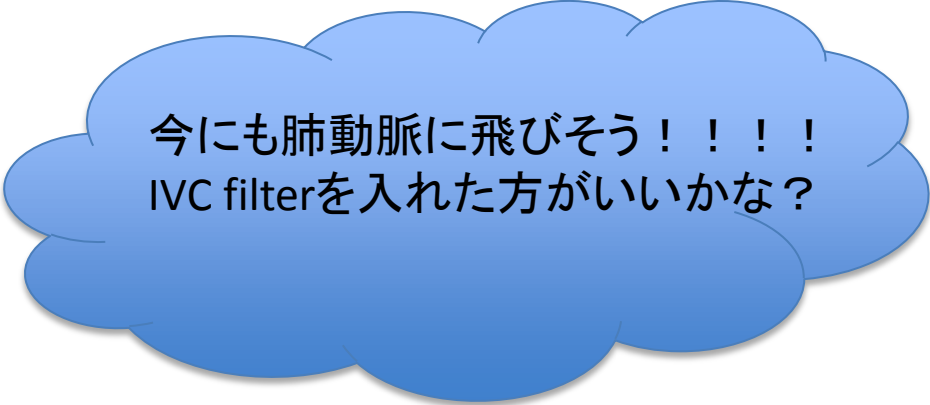
症例

84歳、女性

- 気管支喘息の既往あり
- ADL full
- 入院数日前から悪寒、咽頭痛、食欲低下
- 呼吸困難感も出現し来院
- A型インフルエンザ、気管支喘息発作の診断
- 入院、タミフル内服開始
- SABA吸入、ステロイド吸入・内服

入院2日目

- 入院2日目に左下肢の重たい感覚を自覚
- 下腿径 左>右、左下腿把握痛著明
- 入院3日目の左下肢静脈エコー検査で腓腹部静脈、左大腿静脈に浮遊血栓あり



今にも肺動脈に飛びそう！！！！
IVC filterを入れた方がいいかな？

ヘパリンを始めたけど...

他に治療は？

- Unfractionated Heparin
- Low Molecular Weight Heparin
- Fondaparinux
- Thrombolytic therapy, Thrombectomy
- IVC filter
- Warfarin
- Dabigatran
- Apixaban

IVC filter

- 1960年代に開発
 - ヘパリン、ワーファリンの投与により、使用↓
 - 経皮的に挿入されるようになってから使用↑
 - 米国では3-4万個/年使用
- Magnant JG, et al. J Vasc Surg 1992;16:701-6.
- 2000年代- Temporary filterが使用可能に
 - 理論上有用であるが、実際に効果を示した論文は少ない

IVC filter挿入の合併症

- 出血
- 留置部位から移動
- IVC閉塞
- IVC破裂
- 刺入部位の血栓
- 死亡率 0.12%

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

Step1 PICO

Patient

DVTを持つ患者

Intervention

IVC filterを挿入する

Comparison

IVC filterを挿入しない

Outcome

DVT/PE発生率、死亡率

治療についてのクリニカルクエスチョン

⇒ランダム化比較試験を検索

検索方法

- Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) 経由でNational Library of MedicineのウェブサイトのMEDLINEにアクセス
- MeSH terms(vena caval filter), Randomized controlled trialでfilterをかけ検索
⇒7件がhit、同著者による2本のRCTを選択



A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. PREPIC Study group. NEJM. 1998 Feb 12;338(7):409-15.

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC randomized study. PREPIC Study Group. Circulation. 2005 Jul 19;112(3):416-22. Epub 2005 Jul 11.

The New England Journal of Medicine

© Copyright, 1998, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 338

FEBRUARY 12, 1998

NUMBER 7



A CLINICAL TRIAL OF VENA CAVAL FILTERS IN THE PREVENTION OF PULMONARY EMBOLISM IN PATIENTS WITH PROXIMAL DEEP-VEIN THROMBOSIS

HERVÉ DECOUSUS, M.D., ALAIN LEIZOROVICZ, M.D., FLORENCE PARENT, M.D., YVES PAGE, M.D., BERNARD TARDY, M.D.,
PHILIPPE GIRARD, M.D., SILVY LAPORTE, B.S., RENÉ FAIVRE, M.D., BERNARD CHARBONNIER, M.D.,
FABRICE-GUY BARRAL, M.D., YANN HUET, M.D., AND GÉRALD SIMONNEAU, M.D.,
FOR THE PRÉVENTION DU RISQUE D'EMBOLIE PULMONAIRE PAR INTERRUPTION CAVE STUDY GROUP*

PREPIC study

12日後、2年後のDVTに対する
IVC filter、LMWHの有効性を検討

論文

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Eight-Year Follow-Up of Patients With Permanent Vena Cava Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism : The PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study
The PREPIC Study Group

Circulation. 2005;112:416-422; originally published online July 11, 2005;
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512834

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2005 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

PREPIC study
8年後のDVTに対する
IVC filterの有効性を検討

論文の背景

- IVC filterは致死的なPEを防ぐ可能性がある一方で
 - DVT/PEの再発
 - IVC filter留置による合併症
 - IVC filterの移動
- などを起こすことともいわれている

このstudy以前にはIVC filterについて比較検討したRCTは存在しない

論文のPICO

Patient

- フランスで400人の近位のDVTを有する患者

Intervention

- IVC filterの留置
- LMWH or UFH

Comparison

- IVC filterの留置なし

Outcome

- 12日後、2年後の症候性PEの発症
- 8年後の症候性PEの発症

Inclusion criteria

- 近位のDVTを有する患者
- DVTはVenographyにより診断
- PE発症の有無は問わない

Exclusion criteria

- 年齢＜18
- 以前にIVC filterを留置されていた
- 抗凝固療法が禁忌
- APTTが治療域に入って48時間以上経過
- 血栓溶解療法の適応がある
- 予後が短い
- ヨードアレルギー
- 遺伝性出血性毛細血管拡張症
- 重度の腎障害
- 重度の肝障害
- 妊娠
- コンプライアンスが悪い

介入

	IVC filter留置	Filterなし
Unfractionated heparin	IVC filter留置 UFH	Filterなし UFH
Low molecular weight heparin	IVC filter留置 LMWH	Filterなし LMWH

→8年後の結果については
IVC filterについてにのみ検討

介入

フォローアップの方法

- 3ヶ月後、1年後には受診を予定
- 1年後毎に電話をかけVTE発症がないか確認
- VTE発症があった場合はその都度報告
- 12日後、2年後、8年後のVTE発症を評価

吟味したいこと

- Primary Outcome

8年後の症候性PEの発症

- Secondary Outcome

症候性DVTの発症

全てのVTEの発症

IVC filter留置による合併症

出血

全ての原因による死亡

TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE STUDY PATIENTS.

CHARACTERISTIC	FILTER (N = 200)	NO FILTER (N = 200)	LOW- MOLECULAR- WEIGHT HEPARIN	UNFRACTIONATED HEPARIN
			(N = 195)	(N = 205)
Mean ($\pm$ SD) age — yr	73 $\pm$ 11	72 $\pm$ 11.5	73 $\pm$ 10.5	72 $\pm$ 12
		number (percent)		
Male sex	92 (46)	98 (49)	93 (48)	97 (47)
History of venous thrombo- embolism	70 (35)	71 (36)	70 (36)	71 (35)
Chronic cardiac or respiratory insufficiency	47 (24)	39 (20)	50 (26)	36 (18)
Surgery in past 60 days	17 (8)	26 (13)	18 (9)	25 (12)
Cancer	32 (16)	24 (12)	24 (12)	32 (16)
Upper limit of deep-vein thrombosis				
Popliteal	13 (6)	10 (5)	15 (8)	8 (4)
Femoral	113 (56)	105 (52)	102 (52)	116 (57)
Iliac	70 (35)	77 (38)	74 (38)	73 (36)
Caval	4 (2)	8 (4)	4 (2)	8 (4)
Symptomatic initial pulmonary embolism	77 (38)	68 (34)	68 (35)	77 (38)
Asymptomatic initial pulmonary embolism	25 (12)	27 (14)	24 (12)	28 (14)

TABLE 2. PRINCIPAL END POINTS WITHIN THE FIRST 12 DAYS AFTER RANDOMIZATION TO THE FILTER OR NO-FILTER GROUP.

END POINT	FILTER	No FILTER	ODDS RATIO (95% CI)*	P VALUE
	number (percent)			
Pulmonary embolism				
Symptomatic†	2	5		
Asymptomatic	0	4		
All‡	2 (1.1)	9 (4.8)	0.22 (0.05–0.90)	0.03
Major bleeding	9 (4.5)	6 (3.0)	1.49 (0.53–4.20)	0.44
Death	5 (2.5)	5 (2.5)	0.99 (0.29–3.42)	0.99

		Relative Risk Reduction RRR	Absolute Risk Reduction ARR	Number Needed to Treat NNT
CER	EER	$\frac{CER - EER}{CER}$	CER - EER	1/ARR
4.8	1.1	0.77	3.7	27

12日後のPEが
Filter群で有意に低下
(症候性、無症候性全て)

TABLE 3. PRINCIPAL END POINTS DURING THE TWO-YEAR FOLLOW-UP PERIOD IN THE FILTER AND NO-FILTER GROUPS.*

EVENT AND TIME OF OCCURRENCE	FILTER	NO FILTER	ODDS RATIO (95% CI)	P VALUE
	number (percent)			
Symptomatic pulmonary embolism†				
Enrollment–3 mo	2	6		
>3 mo–1 yr	0	4		
>1–2 yr	4	2		
All	6 (3.4)	12 (6.3)	0.50 (0.19–1.33)	0.16
Recurrent deep-vein thrombosis				
Enrollment–3 mo	9	6		
>3 mo–1 yr	8	7		
>1–2 yr	20	8		
All	37 (20.8)	21 (11.6)	1.87 (1.10–3.20)	0.02
Major bleeding				
Enrollment–3 mo	11	10		
>3 mo–1 yr	5	8		
>1–2 yr	1	4		
All	17 (8.8)	22 (11.8)	0.77 (0.41–1.45)	0.41
Death				
Enrollment–3 mo	15	10		
>3 mo–1 yr	12	12		
>1–2 yr	16	18		
All	43 (21.6)	40 (20.1)	1.10 (0.72–1.70)	0.65

2年後までで、
DVT再発がfilter群が多い

症候性PE、出血、死亡に両群で
有意差なし

死亡の原因

- ✓ 悪性腫瘍(18人)
- ✓ 心不全or呼吸器不全(13人)
- ✓ 出血(9人)
- ✓ PE(6人)
- ✓ その他(28人)

TABLE 4. PRINCIPAL END POINTS WITHIN THE FIRST 12 DAYS AFTER RANDOMIZATION TO THE LOW-MOLECULAR-WEIGHT-HEPARIN OR UNFRACTIONATED-HEPARIN GROUP.

END POINT	LOW- MOLECULAR- WEIGHT HEPARIN	UNFRACTIONATED HEPARIN	ODDS RATIO (95% CI)*	P VALUE
	number (percent)			
Pulmonary embolism				
Symptomatic†	2	5		
Asymptomatic	1	3		
All‡	3 (1.6)	8 (4.2)	0.38 (0.10–1.38)	0.14
Major bleeding	7 (3.6)	8 (3.9)	0.90 (0.33–2.49)	0.84
Death	4 (2.05)	6 (2.9)	0.69 (0.20–2.46)	0.57

TABLE 5. PRINCIPAL END POINTS DURING THE TWO-YEAR FOLLOW-UP PERIOD IN THE LOW-MOLECULAR-WEIGHT-HEPARIN AND UNFRACTIONATED-HEPARIN GROUPS.*

EVENT AND TIME OF OCCURRENCE	LOW- MOLECULAR- WEIGHT HEPARIN	UNFRACTIONATED HEPARIN	ODDS RATIO (95% CI)	P VALUE
	number (percent)			
Symptomatic pulmonary embolism†				
Enrollment–3 mo	3	5		
>3 mo–1 yr	1	3		
>1–2 yr	3	3		
All	7 (3.9)	11 (5.7)	0.66 (0.26–1.70)	0.38
Recurrent deep-vein thrombosis				
Enrollment–3 mo	7	8		
>3 mo–1 yr	7	8		
>1–2 yr	15	13		
All	29 (16.6)	29 (15.8)	1.05 (0.62–1.75)	0.86
Major bleeding				
Enrollment–3 mo	10	11		
>3 mo–1 yr	5	8		
>1–2 yr	1	4		
All	16 (8.5)	23 (12.0)	0.72 (0.38–1.36)	0.30
Death				
Enrollment–3 mo	10	15		
>3 mo–1 yr	12	12		
>1–2 yr	18	16		
All	40 (20.6)	43 (21.1)	0.96 (0.62–1.48)	0.85

- ✓ 症候性PE
- ✓ DVT再発
- ✓ 多量出血
- ✓ 原因を問わない死亡

UFH、LMWH群で有意差なし

8年後...

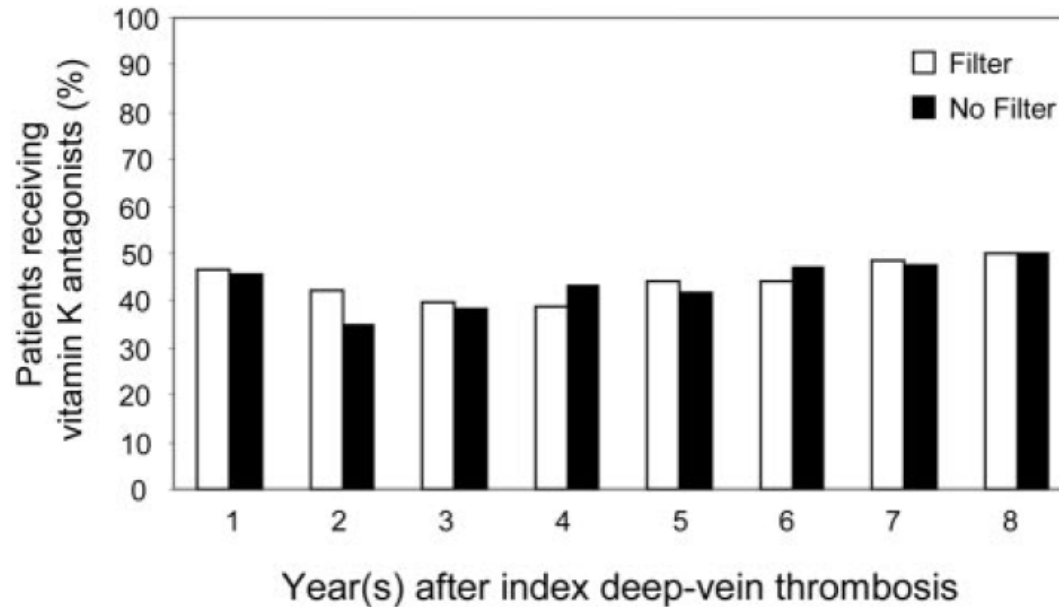


Figure 1. Percentage of patients receiving vitamin K antagonists according to year after index deep-vein thrombosis and treatment groups.

ワーファリン処方

最初の3ヶ月のみ・・・IVC filter群 38%、no filter群 36%

両群とも35%の患者が8年にわたりワーファリンを継続的に服用

弾性ストッキングの着用

最初の3ヶ月のみ着用・・・両群それぞれ19%

8年継続して着用・・・filter群 45%、no filter群 47%

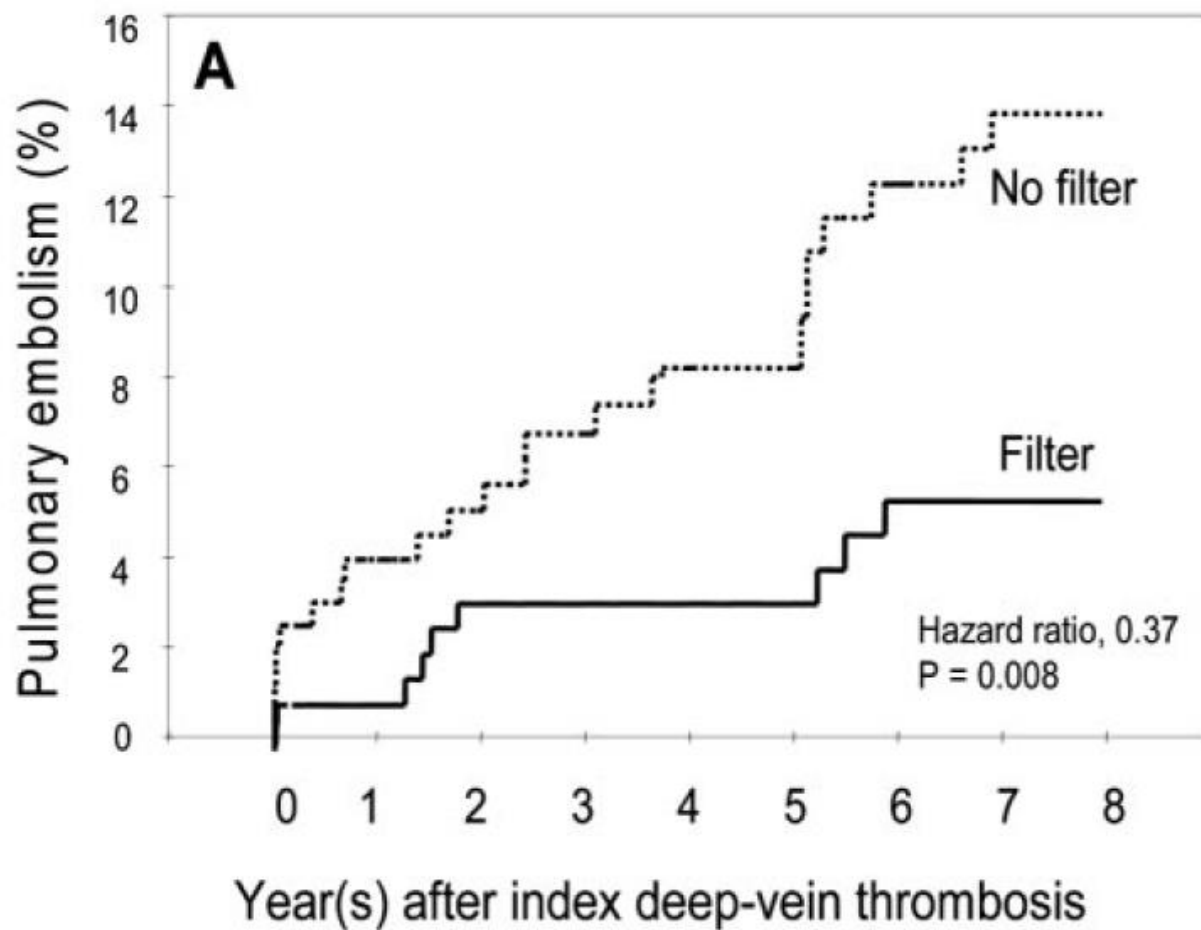
TABLE 2. Cumulative Rate of Clinical Outcomes at 8 Years*

Characteristic	Filter (n=200)	No Filter (n=200)	Hazard Ratio (95% CI)	<i>P</i>
Symptomatic pulmonary embolism	9 (6.2)	24 (15.1)	0.37 (0.17–0.79)	0.008
Nonfatal	7	19		
Fatal	2	5		
Symptomatic recurrent deep-vein thrombosis	57 (35.7)	41 (27.5)	1.52 (1.02–2.27)	0.042
Deep-vein thrombosis of the lower limb	55	41		
Thrombosis of filter	26	2†		
Symptomatic venous thromboembolism	58 (36.4)	55 (35.4)	1.12 (0.78–1.62)	0.54
Pulmonary embolism only	1	14		
Deep-vein thrombosis only	49	31		
Pulmonary embolism and deep-vein thrombosis	8	10		
Postthrombotic syndrome	109 (70.3)	107 (69.7)	0.87 (0.66–1.13)	0.30
Edema	92	80		
Varicose veins	48	52		
Trophic disorders	32	39		
Ulcers	5	15		
Death	98 (48.1)	103 (51.0)	0.97 (0.74–1.28)	0.83
Major bleeding	26 (15.4)	31 (18.5)	0.84 (0.50–1.42)	0.52

症候性PEがno filter群で有意に多い

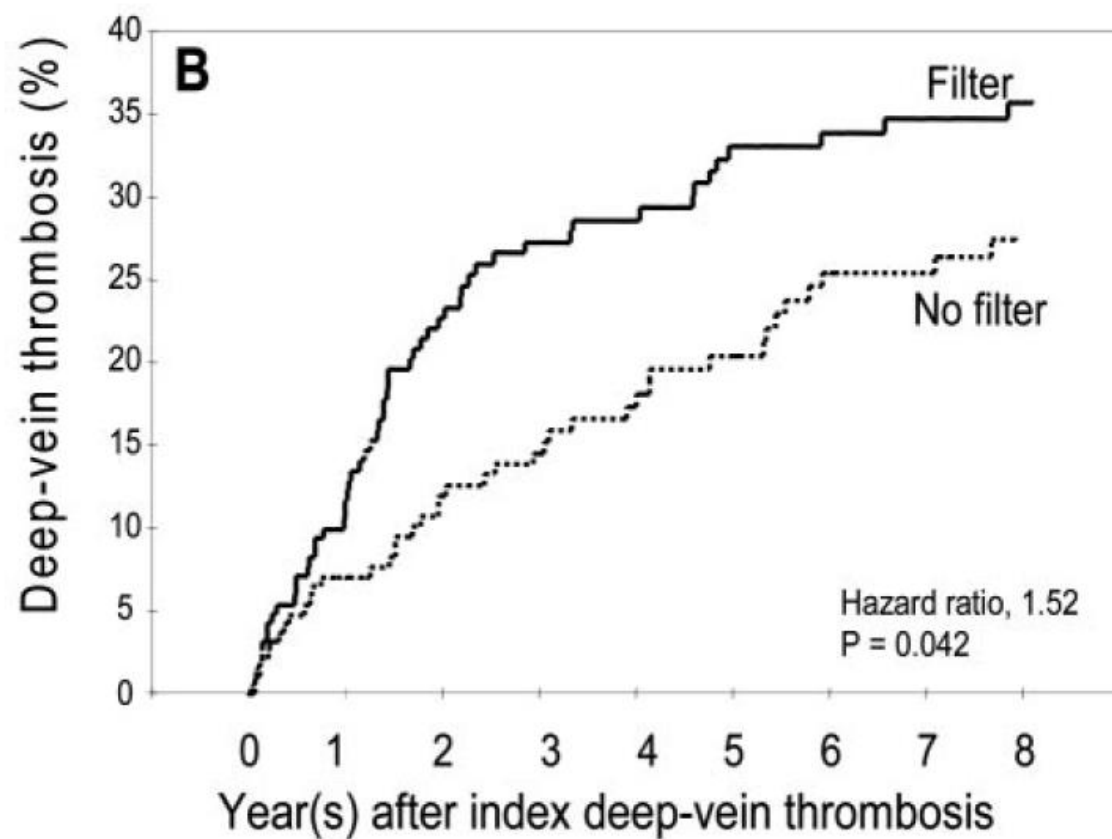
症候性のDVT再発がfilter群で有意に多い(検査法に両群で差なし)

VTE全体でみると両群に有意差なし



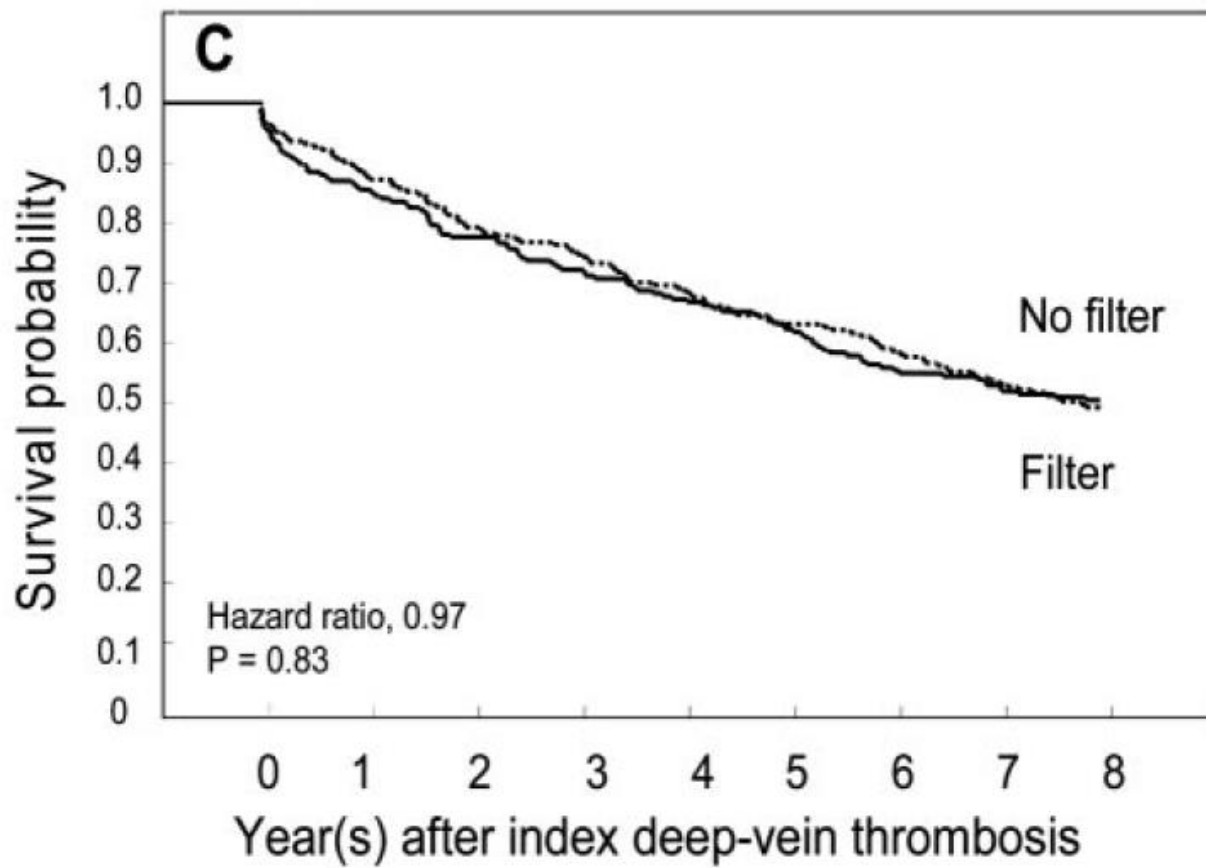
		Relative Risk Reduction RRR	Absolute Risk Reduction ARR	Number Needed to Treat NNT
CER	EER	$\frac{CER - EER}{CER}$	CER - EER	1/ARR
15.1	6.2	0.59	8.9	11.2

Figure 2. Kaplan-Meier analysis of time to pulmonary embolism (A; filter versus no filter: hazard ratio 0.37, 95% CI 0.17 to 0.79, $P=0.008$), deep-vein thrombosis (B; filter versus no filter: hazard ratio 1.52, 95% CI 1.02 to 2.27, $P=0.042$), and death (C; filter versus no filter: hazard ratio 0.97, 95% CI 0.74 to 1.28, $P=0.83$) over a period of 8 years after index thromboembolic event according to treatment groups.



		Relative Risk Reduction RRR	Absolute Risk Reduction ARR	Number Needed to Harm NNH
CER	EER	$\frac{CER - EER}{CER}$	CER - EER	$\frac{1}{ARR}$
27.5	35.7	-0.3	-8.2	12

症候性のDVT再発がfilter群で有意に多い



IVC filter群、コントロール群で死亡率に有意差なし

TABLE 3. Predictive Factors of Venous Thromboembolism at 8 Years According to Baseline Characteristics (Multivariate Analysis)

	Hazard Ratio	95% CI	<i>P</i>
Significant predictive factors of pulmonary embolism*			
Filter			
No	1.00		
Yes	0.36	0.17–0.77	0.008
Pulmonary embolism at inclusion			
No	1.00		
Yes	2.26	1.07–4.77	0.032
Etiology (at inclusion)†			
Transient risk factors	1.00		
Idiopathic venous thromboembolism/cancer‡	2.54	0.89–7.25	0.08
Significant predictive factors of recurrent deep-vein thrombosis*			
Etiology (at inclusion)†			
Transient risk factors	1.00	1	1
Idiopathic venous thromboembolism	1.56	0.93–2.60	0.09
Cancer	2.46	1.27–4.73	0.007
Filter			
No	1.00		
Yes	1.49	0.99–2.23	0.051

Filter留置群、担癌患者
で有意にDVTの再発多い

批判的吟味

論文の妥当性①

- 患者の割り振りはランダム化されているか？
→Randomized Controlled Trial
- わからないように割り付けされているか？
→中央治験事務局による電話登録・割付
- 追跡率・追跡期間は充分か？
→8年
- 追跡率は充分か？
→追跡率99%
- 解析時にランダム化が守られているか？
→Intention-to-treat解析

論文の妥当性②

- 患者背景は両群で等しいか？
→Filter 留置の有無の両群において有意差なし
- 何重盲検か？
→IVC filter留置の有無については盲検化なし
- 介入以外の治療は等しく行われているか？
→warfarinの使用率に差はなし
- Primary end pointは適切か？
→適切

結果

IVC filter留置によって

- 12日後のPEは減少した
- 2年後のPEは減少しなかった
- 8年後のPEは減少した
- DVTは2年後、8年後いずれも増加した
- Post thrombotic syndromeに有意差なし
- 死亡率に有意差なし

Limitations

- 8年後の時点で半数以上の患者が死亡
- 死亡理由についての原因の記載なし
- ワーファリンの使用率、期間が短い
- 元々抗凝固療法ができない症例が除外

本患者への適用

- 患者はinclusion criteriaに当てはまり、exclusion criteriaを満たさない
- 年齢が本studyの平均と比してやや高い
- 他baseline characteristicsをみて、本症例と大きく乖離はしていない
- 患者は急変時full codeであり、もし致死的なPEが発症した場合、積極的な加療を望む状態→本論文のprimary endpointと一致する

IVC filter挿入後の抗凝固療法

- 本スタディではワーファリン内服が3割
- どのように継続するかについては推奨がない
- PEを減少させる効果が期待できる
- IVC thrombosis、挿入部位のthrombosis、DVTの再発のリスクもある

抗凝固療法を禁忌がなければ継続が一般的

iVC filter INDICATIONS

- Absolute contraindication to therapeutic anticoagulation
- Failure of anticoagulation when there is acute proximal venous thrombosis

Other situations in which the placement of an IVC filter is controversial include:

- A compromised pulmonary vascular bed due to an embolic event, such that another embolic event would be poorly tolerated. Examples include acute hemodynamically massive pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension
- Proximal venous thrombosis in a patient with poor cardiopulmonary reserve
- Venous thromboembolism in a patient who has a high risk of bleeding
- The insertion site may bleed, which can complicate primary anticoagulant or thrombolytic therapy

IVC filterの適応 日本のガイドライン

Permanent IVC filter

Acute DVT/PEを有する症例のうち、

Class I

- 1) 抗凝固禁忌例
- 2) 抗凝固療法による合併症、副作用
- 3) 十分な抗凝固療法にも関わらず血栓が拡大

Class II A

- 1) 浮遊血栓を有するacute PE
- 2) 重症のacute PE
- 3) Acute PE後PHが持続する例
- 4) 心肺機能の低下したDVT
- 5) 血栓形成のハイリスク疾患で、日常生活動作の向上が望めない

IVC filterの適応 日本ガイドライン

Temporary IVC filter

数週間acute PEが予防できればよいとき

Class I なし

Class II A なし

Class II B

- 1) 抗凝固療法中のacute PE
- 2) DVTのカテーテル治療時
- 3) 一時的に抗凝固禁忌状態となるDVT/PE
- 4) DVT/PEに対して肺動脈血栓除去術や血栓溶解療法を行う際の補助療法

以上を踏まえて

- 本患者は抗凝固療法の禁忌ではない
- Primary etiologyがPEではない
- 2年後のPE発生率は変わらない
- 8年後のPE発生率は減少するかもしれない
- DVTは増加する可能性がある
- 死亡率は変わらない
- この論文の結果からも、本患者へIVC filter留置を適用するには至らない

Final Answer

- 今回のstudyの患者群は、本患者と比較してやや若いが、その他では性質が類似している
- 本患者のprimary endpointは、studyのprimary endpointと同等と考えてよい
- しかし、本論文に照らし合わせてみても、患者に積極的にIVC filterを留置するに至らない

ありがとうございました