I VISSA FALL BEHÖVS FÖRLÄNGD TROMBOSPROFYLAX

Fyra studier av höftledsplastiker samstämmiga

Det torde råda konsensus bland svenska kirurger att patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp bör ha någon form av trombosprofylax, och profylaxmedvetenheten är hög. Detta innebär att de flesta stora buk-/bäckeningrepp och ortopedkirurgiska operationer utförs under profylax. Idag dominerar något av de lågmolekylära heparinerna.

Denna utveckling är rimlig av flera skäl: balansen effekt–säkerhet är god, det är administrativt enkelt att ge en subkutan injektion dagligen, förfarandet är hälsoekonomiskt fördelaktigt [1-3]. Optimal profylaxduration är i princip inte känd, men traditionellt brukar en till två veckor rekommenderas; så har också varit fallet i flertalet studier som dokumenterat profylaktisk effekt. Ett par studier finns som antyder att kortare duration är sämre [4, 5]. Att förkorta profylaxdurationen på grund av tidig utskrivning torde för närvarande inte ha vetenskapligt stöd.

Förlängd profylax för vissa patienter

En fråga som aktualiserats på senare tid är om vissa patientgrupper behöver profylax under en längre period än den ovan angivna, s k förlängd profylax. En del patienter är kanske inte så mobila vid utskrivningen som vi tror – ett problem som möjligen ökar i en pressad sjukvårdssituation. Vissa patienter kan ha en förlängd duration av den ökade trombogenicitet som uppkommer i samband med alla kirurgiska ingrepp. Patienter opererade med höftledsplastik har en regelrätt skada på vena femoralis, som sannolikt tar veckor att läka [6, 7]. Hos dessa patienter har man också påvisat en nedsatt ventömning under några veckor [8]. Även icke radikalt opererade cancerpatienter kan ha en generellt ökad trombogenicitet som kvarstår.

Dessa faktorer sammantagna kan alltså indicera att tromboser i vissa fall kan uppstå senare än i direkt anslutning till operationen, vilket dock sannolikt är vanligast. Få studier har systematiskt försökt fastställa om detta eventuellt skulle vara ett praktiskt kliniskt problem.

I två undersökningar har det emellertid visats att 10–15 procent av patienter som är trombosfria vid utskrivningen utvecklar trombos under den första månaden [9, 10]. Venös tromboemboli är den vanligaste återintagningsdiagnosen till sjukhus efter elektiv höftledsplastik [11]. Dödlig lungemboli kan uppkomma även relativt sent, åtminstone upp till en månad efter en operation [12-14].

Problemet med sena tromboser har uppmärksammats av European Consensus Group [15]. Det har ansetts viktigt dels att närmare kartlägga storleksordning, dels att undersöka det eventuella behovet av förlängd profylax.

Fyra studier av profylax efter höftledsplastik

Det finns för närvarande fyra relativt likartade studier som angripit profylaxproblemet i samband med elektiv höftledsplastik [16-19]. Resultaten från dessa är mycket samstämmiga. I alla har samtliga patienter fått profylax under drygt den första veckan; de har därefter randomiserats dubbelblint till fortsatt aktiv profylax eller placebo. Samtliga studier har använt lågmolekylärt heparin som profylaxmetod.

I en av studierna [19] uteslöts alla patienter med flebografisk trombos vid utskrivningen från randomisering, i en annan randomiserades patienter trots eventuell trombosförekomst [17]. I de två övriga studierna undersöktes inte patienterna med avseende på trombos vid randomiseringen. För- och nackdelar med dessa olika tillvägagångssätt kan diskuteras.

Anledningarna till att vi i vår studie inte vidtog trombosdiagnostik i samband med utskrivningen var:

- Att flebografi vid två tillfällen inte är oproblematiskt, eftersom förfarandet fördyrar studien; i sällsynta fall kan det inducera trombos, och risk finns för att det kan minska patientföljsamheten.
- En önskan att inte interferera i den kliniska situation som normalt föreligger vid denna typ av kirurgi.
- Att andra metoder för att diagnostisera trombos inte är tillräckligt känsliga i den här situationen.

Resultatet av de fyra studierna sammanfattas i Tabell I. Som synes är överensstämmelsen mycket god vad gäller både den relativa riskreduktionen och absoluta trombosfrekvenser i tre av studierna (om man adderar utskrivningstrombosfrekvensen på 13 procent i den franska studien).

Kliniskt manifest tromboemboli (objektivt verifierad) förekom hos tio patienter (tre fick enoxaparin, sju placebo) i den franska studien, hos tolv (två enoxaparin, tio placebo) i den svenska. Dessa patienter utvecklade symtom som borde ha lett till diagnostisk utredning och därpå följande terapi även utanför en studiesituation.

Varje kirurg bör ta ställning

Den övergripande slutsats som kan dras från dessa studier är att vissa patienter löper risk att utveckla trombos upp till omkring en månad efter operationen. Behandling med lågmolekylärt heparin kan signifikant reducera denna

Författare

DAVID BERGQVIST
professor i kärlkirurgi, institutionen för kirurgi, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Medicinsk kommentar är Läkartidningens forum för signerade medicinska ledare. Merparten av dessa är beställda av redaktionen, och vi välkomnar förslag om aktuella frågor som bör tas upp i denna form. Vi vill där även fånga in och belysa aktuella medicinska rön presenterade annorstädes.

Finns något i din specialitet att kommentera? Ta kontakt med redaktionen innan du börjar skriva för att undvika dubbelarbete!

Tabell I. Förlängd trombosprofylax vid elektiv höftledsplastik.

Studie	Antal patienter	Trombosfrekvens, procent	
		Lågmolekylärt heparin	Placebo
Bergqvist et al [16][1]	262	18	33
Dahl et al [17][2]	218	19	32
Lassen et al [18][2]	216	4	12
Planes et al [19][1]	173	7	19

[1]Enoxaparin
[2]Dalteparin

frekvens. Med tanke på de hundratals studier som hittills krävts för att överhuvudtaget få profylaxkonceptet accepterat, torde resultaten i de fyra studier som refereras här behöva verifieras ytterligare. Framför allt torde ytterligare analyser behöva göras för att bättre definiera vilka riskgrupper som kan bli aktuella för förlängd profylax. Särskilt utsatta är, enligt subgruppsanalyser från vår svenska studie, patienter som opererats simultant bilateralt, kvinnor och patienter över 65 års ålder [20].

Varje kirurg bör tills vidare åtminstone ta ställning till frågan, och vara medveten om att förlängd profylax kan vara indicerad i vissa fall, framför allt vid kvarstående riskfaktorer.

Kvarstående frågor

Givetvis kvarstår en rad frågor när det gäller förlängd profylax, såsom:

Hur länge kvarstår en ökad risk för att utveckla postoperativ tromboemboli?

Uppskjuter förlängd profylax endast trombosdebuten?

Hur effektiva är olika profylaxalternativ i att reducera risken?

Hur länge skall förlängd profylax fortsätta?

Är sena tromboser lika farliga som tidiga avseende risk för dödlig lungemboli?

Påverkar förlängd profylax utvecklingen av posttrombotisk venös insufficiens?

Hur skall man bättre definiera riskgrupper för vilka förlängd profylax gör störst nytta?

Hur stor är risken för sen trombosutveckling efter kirurgi för malignitet?

Är det motiverat att genomföra en stor studie med klinisk slutpunkt (dödlig lungemboli, död, klinisk tromboemboli)?

Är lågmolekylärt heparin optimalt för förlängd profylax, eller vore oral antikoagulation att föredra?

Vilka hälsoekonomiska implikationer har förlängd profylax?

Referenser

1. Bergqvist D. Review of clinical trials of low molecular weight heparins. Clinical review. Eur J Surg 1992; 158: 67-8.
2. Jørgensen LN, Wille-Jørgensen, Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. Br J Surg 1993; 80: 689-704.
3. Bergqvist D, Lindgren B, Mätzsch T. Comparison of the cost of preventing postoperative deep vein thrombosis with either unfractionated or low molecular weight heparin. Br J Surg 1996; 83: 1548-52.
4. Gordon-Smith IC, Grundy DJ, de Quesne LP, Newcombe JE, Bramble FJ. Controlled trial of two regimens of subcutaneous heparin in prevention of postoperative deep-vein thrombosis. Lancet 1972; 1: 1134-8.
5. Warwick D, Bannister GC, Glew D, Mithelmore A, Thornton M, Peters TJ et al. Perioperative low-molecular-weight heparin. Is it effective and safe? J Bone Joint Surg 1995; 77 B: 715-9.
6. Stamatakis JD, Kakkar VV, Sagar S, Lawrence D, Nairn D, Bentley PG. Femoral vein thrombosis and total hip replacement. BMJ 1977; 2: 223-5.
7. Planes A, Vochelle N, Fagola M. Total hip replacement and deep vein thrombosis: A venographic and necropsy study. J Bone Joint Surg 1990; 72B: 9-13.
8. McNally M, Nollan R. Total hip replacement, lower limb blood flow and venous thrombosis. J Bone Joint Surg 1993; 75B: 640-4.
9. Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH. Deep venous thrombosis is a continuing problem. BMJ 1988; 297: 28.
10. Trowbridge A, Boese CK, Woodruff B, Brindley HH, Lowry W, Spiro TE. Incidence of posthospitalization proximal deep venous thrombosis after total hip arthroplasty. Clin Orthopaed 1994; 299: 203-28.
11. Seagrott V, Tan HS, Godacre M, Bulstrode C, Nugeat I, Gill L. Elective total hip replacement: incidence, emergency readmission rate, and postoperative mortality. BMJ 1991; 303: 1431-5.
12. Bergqvist D, Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. Br J Surg 1985; 72: 105-8.
13. Lindblad B, Eriksson MS, Bergqvist D. Autopsy verified pulmonary embolism at a surgical department. An analysis of the period 1951–1988. Br J Surg 1991; 88: 2396-7.
14. Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. Arch Surg 1992; 127: 310-3.
15. Nicolaides A, Arcelus J, Belcaro G, Bergqvist D, Borris L, Büller H et al. Prevention of venous thromboembolism. European consensus statement. Int Angiol 1992; 11: 151-9.
16. Bergqvist D, Benoni G, Björgell O, Fredin H, Hedlundh U, Nicolas S et al. Low-molecular-weight heparin (anoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. N Engl J Med 1996; 335: 696-700.
17. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, Müller C, Mathiesen P, Nyhus S et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery – results of a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). Thromb Haemost 1997; 77: 26-31.
18. Lassen MR, Borris LC, on behalf on the Danish Prolonged Prophylaxis Study Group. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) after elective total hip arthroplasty – a placebo-controlled study. Thromb Haemost 1995; 73: 1104.
19. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Huet Y. Risk of deep venous thrombosis after hospital discharge in patients undergoing total hip replacement. Double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. Lancet 1996; 348: 224-8.
20. Nilsson P, Bergqvist D, Benoni G, Björgell O, Fredin H, Hedlundh U et al. The post-discharge prophylactic management of the orthopaedic patient with low molecular weight heparin–enoxaparin. Drugs. Under publ.