David Bergqvist, professor i kärlkirurgi, överläkare, kirurgkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
(david.bergqvist@kirurgi.uu.se)

Förlängd postoperativ trombosprofylax – kunskapsläget idag

De flesta s k postoperativa tromboser debuterar under eller i nära anslutning till operationen. För ca 15 år sedan visade Scurr och medarbetare [1] att trombos hos vissa patienter uppkom efter utskrivningen från sjukhuset (hos upp till 25 procent av dem som genomgått bukkirurgi). Denna iakttagelse kunde förklara att en del lungembolier, även dödliga, uppträdde förhållandevis sent efter operation eller trauma [2]. Detta ledde till en diskussion om den konventionella trombosprofylaxdurationen på en vecka i själva verket var för kort för vissa patienter, och frågan om optimal profylaxduration väcktes.

Denna artikel avser att sammanfatta dagens kunskap om förlängd trombosprofylax utifrån litteraturdata och de diskussioner som fördes vid en kongress nyligen i Paris, anordnad av International Society on Thrombosis and Haemostasis.

SAMMANFATTAT

Med förlängd trombosprofylax menas i allmänhet en duration på cirka en månad postoperativt.

Vid elektiv höftkirurgi nedbringar en sådan förlängning av profylax med lågmolekylärt heparin såväl den flebografiska som den kliniska trombosfrekvensen signifikant.

Patienter som opereras för buk- och bäckenmalignitet utgör en riskgrupp i vilken förlängd profylax kan bli aktuell i framtiden.

Grund för förlängd trombosprofylax

Det har framkommit en rad motiv till att ge förlängd trombosprofylax (Fakta 1):

1. Det föreligger en aktivering av det hemostatiska systemet i trombogen riktning åtminstone 35 dagar postoperativt och dessa förändringar kan till stor del normaliseras av lågmolekylära hepariner [3].
2. Postoperativt försämras ventömningen, och denna normaliseras inte igen förrän efter cirka en månad [4]. I samband med höftplastikkirurgi skadas vena femoralis [5], vilket delvis förklarar förekomsten av isolerade proximala tromboser på den opererade sidan.
3. Reendotelarisering tar, åtminstone experimentellt, flera veckor.
4. Patienter som skrivs ut snabbt från sjukhus med dagens korta vårdtider är kanske inte så mobiliserade efter hemkomsten som vi tror, eller vill tro.
5. Fenomenet med sen tromboembolism har redan nämnts, och den vanligaste återintagningsorsaken de närmaste veckorna efter höftplastik är venös tromboembolism [6, 7].

Av de motiv som framkommer i Fakta I är de två sista inte rationella, men icke desto mindre reella. Givetvis är det viktigt att förlänga profylaxdurationen om det föreligger vetenskapligt stöd för en sådan förändring, inte annars.

Sänker frekvensen av tromboembolism vid höftplastik

År 1996 publicerades de två första studierna om förlängd profylax vid elektiv höftartroplastik [8, 9]. Därefter har ytterligare fyra rapporterats [10-13]. Alla sex är likartat upplagda (Figur 1). De är samtliga entydiga när det gäller det primära resultatet, nämligen signifikant reduktion av flebografiskt diagnostiserad djup venös trombos efter ungefär en månad (Figur 2). Även om vissa variationer i absoluta frekvenser föreligger, bl a beroende på studiernas design, är den relativa riskreduktionen 55–65 procent.

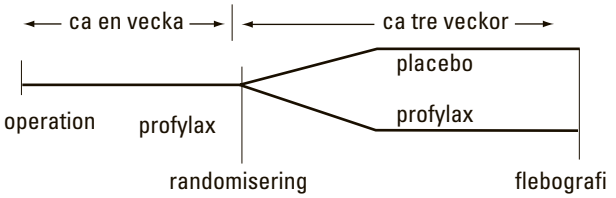
En fråga som återkommit är den kliniska relevansen av flebografiskt upptäckta sena tromboser, och det har till och med ifrågasatts om profylax alls skall ges efter rutinhöftplastik [14]. Flebografisk trombos har fått den i olika sammanhang populära beteckningen surrogateffektmått. De flesta torde dock vara ense om att man med en korrekt utförd flebografi diagnostiserar den trombotiska processen, dvs sjukdomen trombos, men frågan om den kliniska relevansen återstår. I vår studie [8] påvisades en reduktion av klinisk venös tromboembolism i gruppen som fick förlängd profylax (från 7,6 till 1,5 procent). Studien var inte dimensionerad för att specifikt analysera denna frågeställning, men sänkningen är inte desto mindre statistisk signifikant ($P<0,05$). Nu finns emellertid tre metaanalyser [15-17] som samtliga visar en parallell och klart signifikant reduktion i den totala frekvensen av venösa tromboser, i frekvensen av proximala venösa tromboser och i frekvensen av klinisk tromboembolism (Tabell II).

En intressant frågeställning av praktisk betydelse är om det finns något oralt alternativ att använda vid förlängd profylax. Samama och medarbetare [18] har randomiserat jämfört det

Fakta 1

Motiv till att överväga förlängd trombosprofylax

kvarstående hemostasaktivering
reducerad ventömning
fördröjd endotelläkning
suboptimal mobilisering
sen trombosutveckling
sen lungembolism
förändrade rutiner
kommersiella motiv



Figur 1. *Generell uppläggning av en studie där förlängd trombosprofylax undersöks.*

lågmolekylära heparinet reviparin med oral vitamin K-hämning (warfarin). I en studie på 1 279 patienter påvisades en signifikant fördel för reviparin när det gäller det kombinerade effektmåttet symtomatisk venös tromboembolism, blödning och död efter 6 veckor (3,7 mot 8,3 procent; P=0,001). Huruvida nya orala trombinhämmare är ett alternativ återstår att studera.

Förlängd profylax vid cancerkirurgi kan vara befogad

I en underdimensionerad och öppen studie fann Lausen och medarbetare [19] ingen effekt av förlängd profylax vid bukkirurgiska ingrepp. Dock var frekvensen flebografiskt upptäckta tromboser endast hälften i gruppen med förlängd profylax (5 respektive 10 procent).

Vi har nyligen slutfört en dubbelblind multicenterstudie på cancerpatienter, en grupp som teoretiskt är intressant i detta sammanhang. Dels torde många cancerpatienter ha en kvarstående koagulationsaktivering under mer än en vecka (motsvarande durationen av konventionell profylax), dels är cancerkirurgi en starkt oberoende riskfaktor för trombosuppkomst trots s k adekvat konventionell profylax [20]. I vår studie, där samtliga patienter genomgick kirurgi för cancer lokaliserad till buk- och bäckenhåla, reducerades frekvensen flebografisk trombos från 12 till 4,8 procent vid förlängning av profylaxen från cirka en vecka till cirka en månad med det lågmolekylära heparinet enoxaparin [21]. Detta resultat stöds av en interimsanalys av en likartad öppen studie, där dalteparin används för profylax [22].

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt är den orala trombinhämmaren ximelagatran klart intressant i detta sammanhang, och oral dosering kan starta åtminstone från och med den tredje dagen efter bukkirurgi [23].

Tidagare ställda frågor är idag delvis besvarade

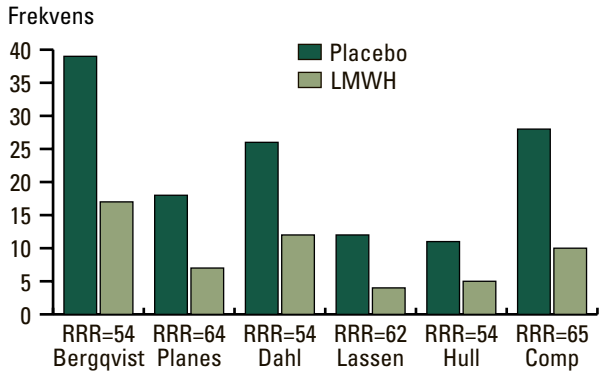
I samband med vår studie år 1996 [8] skrev jag en medicinsk kommentar som bland annat innehöll en rad intressanta frågeställningar som konceptet förlängd profylax hade rest [24]. Dessa frågeställningar kan idag kommenteras enligt följande:

1. Hur länge kvarstår en ökad risk att utveckla postoperativ tromboembolism? Detta är fortfarande oklart, men fyra till sex veckor efter höftkirurgi har man fortfarande en koagulationsaktivering [3], och hos vissa patienter med malign sjukdom kan risken kvarstå ännu längre [25].
2. Uppskjuter förlängd profylax endast trombosdebuten? I vår studie med efterundersökning två månader efter avslutad profylax finns inget som talar för detta [21].
3. Hur effektiva är olika profylaxalternativ i att reducera risken? Några jämförande studier finns inte, men effekt finns visad för enoxaparin och dalteparin.
4. Hur länge skall förlängd profylax fortsätta? Optimal duration är inte studerad, men 4–6 veckor förefaller rimligt.
5. Är sena tromboser lika farliga som tidiga avseende risk för dödlig lungembolism? Detta är inte studerat och kräver stora patientmaterial, men med tanke på att såväl proximala som kliniskt uppenbara tromboser signifikant reduceras vore en effekt på dödlig lungembolism att förvänta.
6. Påverkar förlängd profylax utvecklingen av posttrombo-

Tabell I. Sammanlagda resultat av de sex studier som gjorts av förlängd profylax till patienter som genomgår elektiv höftkirurgi.

	antal patienter	Trombosfrekvens (andel i procent) LMWH[1]	placebo	NNT[2]	P
Total DVT[3]	1 517	72/851 (8,5)	150/666 (22,5)	7	<0,001
Proximal DVT	1 544	26/866 (3,0)	76/678 (11,2)	12	<0,001
Symtomatisk VTE[4]	1 953	265/1091 (1,4)	38/862 (4,4)	12	<0,01

[1]LMWH=lågmolekylärt heparin
[2]NNT=numbers needed to treat (antal patienter som behöver profylax för att undvika en komplikation)
[3]DVT=djup venös trombos
[4]VTE=venös tromboembolsim



Figur 2. *Effekterna av förlängd trombosprofylax på den flebografiska trombosfrekvensen cirka en månad postoperativt. RRR = relativ riskreduktion. Både frekvensen och den relativa riskreduktionen anges i procent.*

tisk venös insufficiens? Detta är heller inte studerat, men det är rimligt eftersom förlängd profylax minskar frekvensen av kliniskt manifest tromboembolism och proximala tromboser.

7. Hur skall man bättre definiera riskgrupper för vilka förlängd profylax gör bäst nytta? Fortsatta studier krävs. Tidigare venös tromboembolism tycks vara en sådan faktor [26]. Vår studie har visat att malignitet är ytterligare en [21]. Om olika maligna tillstånd löper olika risk är ännu inte känt. En viktig fråga är om olika trombofila tillstånd ökar risken. En svensk studie antyder att så är fallet [27].
8. Hur stor är risken för sen trombosutveckling efter kirurgi för malignitet? Vår studie antyder 10–15 procent om konventionell profylaxduration använts.
9. Är det motiverat att genomföra en stor studie med klinisk slutpunkt (dödlig lungembolism, död, klinisk tromboembolism)? »Til syvende og sidst« är en sådan studie nödvändig för att slutgiltigt övertyga klinikern om den eventuella nyttan. Den effekt som lågmolekylärt heparin tycks ha på totalmortalitet vid behandling av djup venös trombos är i detta sammanhang av intresse [28].
10. Är lågmolekylärt heparin optimalt för förlängd profylax eller vore oral antikoagulation att föredra? Ur praktisk synvinkel är svaret ja. Dock saknas en jämförande studie med lågmolekylärt heparin. Warfarin är en möjlighet men fordrar INR-bestämning. Orala syntetiska trombinhämmare såsom ximelagatran borde vara av stort intresse, och en preliminär studie antyder att de har effekt [23].
11. Vilka hälsoekonomiska implikationer har förlängd profylax? Två studier har visat att man har monetära vinster att göra, åtminstone om hälften av patienterna efter höftplastik kan lära sig att injicera lågmolekylärt heparin själva i hemmet [29, 30].

Sammanfattningsvis har vi åtminstone delvis svar på några av de frågor som jag ställde 1997, och dessutom flera intressanta uppslag för fortsatt klinisk forskning.

Referenser

3. Dahl OE, Aspelin T, Arnesen H, Seljeflot I, Kierulf P, Ruyter R, et al. Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. Thromb Res 1995;80:299-306.
4. McNally MA, Mollan RA. Total hip replacement, lower limb blood flow and venous thrombogenesis. J Bone Joint Surg Br 1993;75: 640-4.
5. Stamatakis JD, Kakkar VV, Sagar S, Lawrence D, Nairn D, Bentley PG. Femoral vein thrombosis and total hip replacement. BMJ 1977;2:223-5.
6. Seagroatt V, Tan HS, Goldacre M, Bulstrode C, Nugent I, Gill L. Elective total hip replacement: incidence, emergency readmission rate, and postoperative mortality. BMJ 1991;303:1431-5.
7. White RH, Gettner S, Newman JM, Trauner KB, Romano PS. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. N Engl J Med 2000;343:1758-64.
14. Murray DW, Britton AR, Bulstrode CJ. Thromboprophylaxis and death after total hip replacement. J Bone Joint Surg Br 1996;78:863-70.
19. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, Rasmussen MS, Lyng KM, Andersen M, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. Eur J Surg 1998;164:657-63.
25. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer [see comments]. Lancet 1994;343:886-9.
28. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 1999;130:800-9.
29. Detournay B, Planes A, Vochelle N, Fagnani F. Cost effectiveness of a low-molecular-weight heparin in prolonged prophylaxis against deep vein thrombosis after total hip replacement. Pharmacoeconomics 1998;13:81-9.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
http://ltarkiv.lakartidningen.se
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Prolonged postoperative thromboprophylaxis – current state of knowledge

David Bergqvist

Läkartidningen 2002;99:1461-3

By »prolonged thromboprophylaxis« is usually meant around 30 days postoperatively. This modality using low molecular heparin in patients undergoing total hip replacement has been shown to be effective as regards incidence of both phlebographically detected deep vein thrombosis and – in meta-analysis – clinical venous thromboembolism. It is important to identify further risk groups who may be in need of prolonged thromboprophylaxis. Recent data suggest that patients undergoing abdominal/pelvic surgery for malignant diseases belong to such a group.

Correspondence: David Bergqvist, institutionen för kirurgiska vetenskaper, enheten för kirurgi, Akademiska Sjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden (david.bergqvist@kirurgi.uu.se)