

Ulrich Abildgaard, professor, medisinsk klinikk, Aker universitetssykehus, Oslo (ulrich.abildgaard@ioks.uio.no)

SBU-rapporten om venøs tromboembolisme

Sammendrag med stor bruksverdi

II Venøs trombose er en kompleks tilstand. Årsaksfaktorene er multiple. Både den akutte symptomatologi og de senere konsekvenser for pasienten varierer påfallende. Når akutt venøs tromboembolisme (VTE) diagnostiseres har flertallet av de affiserte pasienter smerter og besvær fra benet, eller åndenød. Kliniske symptomene kan imidlertid mangle, eller mest dramatisk først vise seg som fatal lungeembolisme.

Disse forhold innebærer at differensialdiagnoser og tilleggsdiagnoser hyppig må overveies hos den pasient som man mistenker for å ha VTE.

SBU-rapporten gir bred innsikt

SBU oppnevnte en stor ekspertgruppe som i 1998 startet arbeidet med systematisk å granske den kunnskap som foreligger på dette feltet. Ekspertgruppens rapport foreligger nå [1].

Man savner omtale av VTE hos barn. Posttrombotisk syndrom er ikke spesielt omtalt. Likevel er teksten meget omfattende og fyller ca 800 sider. Leseren kan få bred og samtidig ganske dyp innsikt i feltet. Den kliniker som trenger basis for et vanskelig valg vil lett finne frem.

Når skal postoperativ profylakse innledes?

Majoriteten av konklusjoner bekrefter vanlig oppfatning i fagmiljøer. Det gjelder for eksempel at lavmolekylært heparin og heparin er like effektive i profylaksen av postoperativ VTE, og kanskje også at lavmolekylært heparin er relativt mer effektivt enn heparin mot lungeembolisme. At postoperativ start av profylakse med lavmolekylært heparin synes å gi færre blødningskomplikasjoner men kan være like effektivt som preoperativt innsatt lavmolekylært heparin passer ikke godt med europeisk praksis. Dette har stor praktisk betydning. Selv om den vitenskapelige støtten for de to siste konklusjoner er karakterisert som svak synes jeg man må overveie å ta konsekvensen av dem i profylakseregimer. Behovet for medikamentell profylakse ved dagkirurgi (poliklinisk kirurgi) er ikke godt undersøkt.

Rapporten minner om at selv om dextran i dag anvendes lite, er den antitrombotiske effekt godt dokumentert. Dextran kan gis til den pasient som ikke skal ha lavmolekylært heparin, og er også aktuelt som tillegg til lavmolekylært heparin dersom risikoen for trombose er særlig stor. Det samme gjelder elastiske strømper, selv om dokumentasjonen er noe sparsom.

Hvilke medisinske pasientgrupper profiterer på profylakse?

Profylakse med heparin eller lavmolekylært heparin til pasienter med hjerneslag (stroke) reduserer risikoen for VTE bare

Se även artikeln på sidan 3590 i detta nummer.

dersom dosen er høy nok. Faren for intrakraniell blødning øker imidlertid, og gevinsten for pasienten er usikker – igjen en konklusjon som bryter med vanlig oppfatning og som betyr at rutinene må vurderes, men som også kaller på flere data. Pasienten med hjerteinfarkt får i dag ofte en cocktail av antitrombotiske medikamenter, og i så fall er det ikke aktuelt å legge til et profylakseregime. Men pasienten med hjertesvikt har betydelig risiko for VTE, og spesielt ved immobilisering har den nytte av profylakse med lavmolekylært heparin dersom den ikke står på Warfarin. Ved andre akutte medisinske sykdommer vil medikamentell profylakse redusere frekvensen av VTE, men det er antakelig ikke dokumentert at dette innebærer en gevinst for pasientene i retning av redusert dødelighet eller redusert symptomgivende lungeembolisme.

Det er kontroversielt om ASA reduserer risiko for VTE. Rapportens vurdering er at denne effekt sannsynligvis er svak. Spørsmålet er aktuelt i forbindelse med trombose etter lange flyreiser. Vi vet lite om omfanget av dette problemet. Kanskje risikoen for akutt hjerteinfarkt øker like meget? I så fall vil nok advokatene for ASA hevde at dette middel er det rasjonelle alternativ.

Non-invasiv diagnostikk

Korrekt utført ultralydundersøkelse har like god diagnostisk sikkerhet som flebografi. Normal lungescintigrafi utelukker med rimelig sikkerhet lungeembolisme. Spiraldatortomografi har på få år blitt den metode som foretrekkes akutt, og metoden er antakelig mer informativ enn lungescintigrafi. MR-metoder er lovende både når det gjelder diagnostikk av lungeembolisme og av organvenetrombose. Blir de tilgjengelig for den vanlige pasient?

Nytten av D-dimer-bestemmelse er moderat. Normal verdi hos en pasient med lav kliniske score ser ut til å ekskludere VTE med så stor sikkerhet at man kan ekspektare. Hospitaliserte pasienter og pasienter med kronisk sykdom har oftest forhøyet verdi av D-dimer uansett.

Behandling av lungeembolisme

Også ved lungeembolisme har lavmolekylært heparin erstattet intravenøs behandling med heparin. Dette har store praktiske

fordeler og regimet støttes av pålitelige data. Ved lungeembolisme med sjokk reduserer trombolytisk behandling dødeligheten. Blødningsfaren er ikke ubetydelig og det er ikke dokumentert nettogevinst ved indikasjonen høyrekammerdysfunksjon.

Oral antikoagulasjon – hvor intenst og hvor lenge?

Etter akutt VTE bør de fleste pasienter stå på oral antikoagulasjon i seks måneder – kortere tid ved postoperative venetrombose med moderate symptomer [1]. Ved gjentatte episoder av VTE, ved spontan VTE, eller ved påvisning av alvorlig trombofili må langtids oral antikoagulasjon overveies. Som det fremgår av SBU-sammendrag vil høy initial dosering (15 mg Warfarin) og daglig INR-måling (international normalized ratio) føre til at antikoagulant effekt oppnås hurtig. Det hevdes at dette ikke øker risiko for »overshoot« – det vil si for intens effekt og blødningsfare. Denne konklusjon er noe kontroversiell. Hos eldre pasienter bør initial dosering være lavere for å unngå eksessiv antikoagulasjon [2].

Optimal intensitet angis vanligvis å ligge i INR-intervallet 2,0–3,0. Rapporten refererer nye data som viser at i INR-intervallet 2,0–2,5 er blødningsfaren naturlig nok mindre. Det er så vidt jeg vet ikke vist at faren for tidlig residiv av VTE i dette lavere INR-intervall er like god. Jeg tror at en pasient med nylig gjennomgått massiv proksimal venetrombose burde styres mot en INR omkring 2,5 snarere enn under denne verdi. En sterkere initial intensitet virker logisk dersom årsaken til trombose persisterer [3]. Pasientene kan ha ulik risikoprofil. Det er behov for flere data angående forholdet mellom optimal intensitet, tidsavstand til den akutte VTE-episode, og antatt risiko for residiv respektive blødning. Individualisering må baseres på kunnskap, ikke på følelser [4].

Trombofili

Genetisk »årsak« kan påvises hos nær halvparten av yngre personer med VTE. I de fleste tilfeller dreier det seg om heterozygot Leidenmutasjon med APC-resistens, eller protrombinmutasjon. Disse mutasjoner gir moderat økning av risiko for trombose, og påvisning har ikke store konsekvenser for den enkelte pasient. Homozygote mutasjoner eller kombinerte feil kan imidlertid gi like stor risiko som de »klassiske« trombofilier: arvelig mangel på antitrombin, protein C eller protein S. Igjen møter klinikerer nye valgsituasjoner. Når skal man teste på trombofili? Når skal man anbefale familieundersøkelser?

Graviditet

En av tusen gravide kvinner får symptomer på VTE. Asymptomatisk VTE foreligger kanskje hos 1 prosent av gravide. Bare noen få utvikler VTE post partum. Dersom det blir utviklet en non-invasiv metode som kan påvise asymptomatisk venetrombose, og som ikke har de negative effekter av den nå forbudte FUT(fibrinogen uptake test)-testen, vil vi kunne få sikre kunnskap. Men vi kan også forutse det dilemma som vil oppstå når en slik test er positiv hos en gravid uten symptomer.

Gravide med VTE trenger relativt høye doser av heparin og lavmolekylært heparin. Midlene elimineres raskere, og blodvolum er høyere. Trombofili påvises hos mer enn halvparten av gravide med VTE. Arvelig antitrombinmangel gir særlig stor risiko for VTE ved graviditet, og dette er begrunnelsen for å gi medikamentell profylakse gjennom hele graviditeten og med relativt høye doser. Logisk, men ikke så godt begrunnet er den praksis vi følger i Norge og Sverige med å gi disse kvinner antitrombinkonsentrat post partum.

Svensk praksis

Rapporten avsluttes med presentasjon av en enquete angående status i svenske sykehus. En norsk leser ser med misunnelse at organisering av poliklinisk behandling i et strukturert

opplegg er langt sterkere utviklet i Sverige. Allerede i 1999 ble halvparten av pasienter med venetrombose behandlet poliklinisk, 89 prosent av sykehusene hadde særskilte antikoagulantmottagninger, og dosering av Warfarin var oftest delegert til sykepleier

Svensk praksis bryter lite med de konklusjoner SBU-rapporten presenterer. Lavmolekylært hadde i 1999 ennå ikke slått helt i gjennom ved lungeembolisme, men var så godt som enerådende ved venetrombose. Trombolysen ble anvendt i varierende grad ved lungeembolisme. Ved venøs trombose anvendes trombolysen svært sjelden. Den første entusiasme har veket plass for skepsis på grunn av den lille, men oftest uakseptable risikoen for intrakraniell blødning – en holdningsendring som jeg støtter. Det er mulig at lokal trombolysen kan være vel så effektivt og noe mindre risikabelt; her venter vi nye data. Andre behandlingstilbud som vena cava-filter, kirurgisk trombektomi ble anvendt i meget liten grad, noe som også støttes av nyere data.

Enqueten viser at behovet for nasjonale retningslinjer ikke er kritisk. Svensk praksis er antakelig mer i samsvar med dokumenterte data enn hva som er tilfellet i andre land. Det er varslet at Sosialstyrelsen vil publisere Nasjonale retningslinjer for VTE senere i høst. Retningslinjene vil kunne gi avklaring på områder der varierende praksis avspeiler usikkerhet.

Man vil forvente at disse rekommendasjoner vil baseres på konklusjonene i SBU-rapporten.

Perspektiver

Hva med oppfølging av SBU-rapporten? Utviklingen går raskt. Nytten av nye diagnostiske metoder som MR-undersøkelse, effekt og bivirkninger av orale trombinhemmere som alternativ til så vel heparin som Warfarin vil kanskje om relativt kort tid endre grunnlaget for noen av konklusjonene i rapporten. Lungeembolisme hos medisinske pasienter mistolkes for ofte som hjertesvikt. Kan blodprøver som viser at det foreligger hjertesvikt være til hjelp? Avklaring av nettogevinst av medikamentell profylakse til ulike kategorier medisinske pasienter og ved dagkirurgi krever nye studier og er andre eksempler der vi antakelig om relativt kort tid må overveie endring av retningslinjer.

I en slik situasjon vil en bred, oppdatert kunnskapssamling som SBU-rapporten være den naturlige basis for revisjon av retningslinjer. Retningslinjene vil kunne gi avklaring på områder der varierende praksis avspeiler usikkerhet.

Jeg håper rapporten kan bli tilgjengelig i Norge. Den vil være en velegnet »basisbok« i våre etterutdannelsekurs om VTE. Rapporten er nok for omfattende for medisinske studenter, men nyttig for deres lærere. Den vil være en ypperlig kilde til bred kunnskap for sykehuspersonale med særlig ansvar og interesse for VTE. Med tilgjengelighet over Internet ville SBU-rapporten være en naturlig basis for et nordisk tromboseforum.

*

Potensiella bindingar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. En systematisk kunskapssammanställning. Stockholm: SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2002.
2. O'Connell MB, Kowal PR, Allivato CJ, Repka TL. Evaluation of warfarin initiation regimens in elderly inpatients. *Pharmacotherapy* 2000;30:923-30.
3. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 2000;160:3431-6.
4. Schulman S. Oral anticoagulation in venous thromboembolism: decision based on more than feelings. *J Intern Med* 1999;245:399-403.