

Evidens för trombosprofylax till medicinpatienter med hög risk



ANDERS SJÄLANDER, överläkare, medicinkliniken, Sundsvalls sjukhus, Sundsvall
 Anders.Sjalander@LVN.se
JAN-HÅKAN JANSSON, docent, överläkare, medicinkliniken, Skellefteå lasarett, Skellefteå
DAVID BERGQVIST, professor, överläkare, kärlkirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset,

Uppsala
HENRY ERIKSSON, docent, överläkare, medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg
PETER SVENSSON, docent, överläkare, Koagulationscentrum, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Venös tromboembolism (VTE) är ett stort hälsoproblem. I Sverige insjuknar årligen ca 11 000 patienter med venös tromboembolism, och ca 1 000 patienter avlider i lungemboli. Venös insufficiens efter djup ventrombos (DVT) är ett utbrett problem, speciellt vid stora proximala trombos. Förutom av besvärande kvarstående bensvullnad efter en djup ventrombos, så lider ca 50 000 patienter av svåråtkta posttrombotiska bensår, som kan kvarstå i många år. Pulmonell hypertension efter lungemboli drabbar ca 1 procent av patienterna och kan vara invalidiserande [1]. Kostnaden för vård på grund av venös tromboembolism och dess komplikationer beräknas uppgå till minst 500 miljoner kronor per år [2]. Att kunna förebygga en del av denna sjuklighet är således viktigt ur både patientens och samhällsekonomins synvinkel.

Profylax med lågmolekylärt heparin

Lågmolekylärt heparin (LMH) ges idag som profylax vid ca 200 000 operationer per år i Sverige. Denna användning stöds av ett flertal studier som har visat nyttan av LMH-profylax vid kirurgi. Vid allmänkirurgi är incidensen av lungemboli 1,7 procent, asymtomatisk djup ventrombos 27,1 procent och av riskperioden är relativt väl definierad. Hos internmedicinska patienter är incidensen av venös tromboembolism lägre, och endast ett fåtal studier har försökt svara på frågan om LMH-profylax bör ges vid immobilisering och om speciella riskgrupper kan definieras. Den osäkra effekten av att ge LMH-profylax till internmedicinska patienter som vårdas på sjukhus beskrevs i SBU-rapporten från 2002 [2]. Resultaten är inte lika lätta att översätta i klinisk praxis som för de opererande specialiteterna.

Frågan om LMH-profylax bör ges till internmedicinska patienter togs nyligen upp på Svensk internmedicinsk förenings fortbildningsvecka. Symposiet gavs till minne av Erik Jorpes, som redan 1935 beskrev heparinets uppbyggnad.

Vetenskapligt stöd

En tidigare metaanalys [3] har kritiserats för val av ingående studier, och för att studier inkluderats där det inte framgår om tromboembolidiagnosen var objektivt verifierad. Antalet studier på internmedicinska patienter är begränsat, och metaanalyser försvåras av olika sjukdomspopulationer, läkemedel, doser och diagnostiska metoder. Sedan dess har dock tre större randomiserade studier kommit.

I MEDENOX-studien [4] randomiserades patienterna till

enoxaparin 20 mg respektive 40 mg dagligen eller till placebo. I studien inkluderades internmedicinska patienter över 40 år som nyligen immobiliserats ≥ 3 dagar och som hade grav hjärtsvikt (NYHA III/IV), respiratorisk insufficiens eller akut infektion/inflammatorisk sjukdom. Dessutom skulle patienterna ha någon riskfaktor som ålder >75 år, malignitet, anamnes på tidigare venös tromboembolism eller BMI ≥ 30 för män och $\geq 28,6$ för kvinnor. Patienter med ökad blödningsrisk exkluderades. Bilateral flebografi dag 14 visade ingen effekt av enoxaparin 20 mg, medan 40 mg signifikant minskade risken för asymtomatisk proximal djup ventrombos med 65 procent. Ingen signifikant effekt på symtomgivande djup ventrombos eller lungemboli påvisades.

PREVENT-studien [5] hade liknande inklusions- och exklusionskriterier som MEDENOX. Patienterna randomiserades till dalteparin 5 000 E en gång per dag eller placebo. Det primära sammantagna effektmåttet dag 21 var symtomgivande djup ventrombos eller lungemboli, asymtomatisk, ultraljudsverifierad proximal djup ventrombos och plötslig oförklarad död. Den relativa riskreduktionen (RR) dag 21 totalt blev 45 procent. Även risken för symtomatisk djup ventrombos minskade med 44 procent, dock inte signifikant på grund av att händelserna var få. Eftersom incidensen i placebogruppen endast var 0,6 procent blev den absoluta riskreduktionen (ARR) för symtomatisk djup ventrombos bara 0,3 procent. Risken för plötslig död eller symtomatisk lungemboli påverkades inte [5].

I den tredje och senaste stora studien på området, ARTEMIS [6], randomiserades en motsvarande patientgrupp till fondaparinux 2,5 mg dagligen eller placebo. Även här sågs en riskreduktion dag 14 för kombinationen av lungemboli och djup ventrombos på 47 procent, dvs i motsvarande nivå som i tidigare studier. Resultatet är signifikant, $P=0,029$, men antalet patienter med lungemboli var litet, samtliga flebografiverifierade djupa ventromboser dag 14 var asymtomatiska, varav merparten distala. I denna studie rapporterades fem letala lungembolier i placebogruppen dag 14, men inga i fondaparinuxgruppen. Inga symtomatiska lungembolier utan dödlig utgång registrerades. Alla plötsliga och oförklarade dödsfall klassificerades som orsakade av lungembolier. Med avsaknad av obduktion kan tre av de rapporterade letala lungembolierna ifrågasättas. Lungembolier kunde objektivt verifieras hos två personer i placebogruppen men inte hos någon med aktiv behandling.

Risk kontra nytta

Risken för blödningar ökar vid LMH-profylax. I Tabell I ses resultatet om man kombinerar PREVENT, MEDENOX och AR-

SAMMANFATTAT

- **Trombosprofylax** vid kirurgi är idag en etablerad och väldokumenterad behandling.
- **Trombosprofylax** till medicinpatienter är en fortsatt omdiskuterad behandling.
- **Det finns** vetenskapligt stöd för trombosprofylax till utvalda medicinska patienter med särskilt hög trombosrisk.

TABELL I. Sammanslagning av MEDENOX- [4] (endast gruppen med 40 mg enoxaparin inkluderad), PREVENT- [5] och ARTEMIS-studierna [6]. Tabellen anger frekvensen VTE (venös tromboembolism) eller blödning i procent. DVT = djup ventrombos.

	LMH n=2 468	Kontroll n=2 461	ARR
Symtomatisk DVT/lungemboli	0,45	0,93	0,48
Asymtomatisk proximal DVT	1,4	2,9	1,5
Asymtomatisk DVT, alla	2,5	5,0	2,5
Allvarlig blödning	0,58	0,20	0,38

TEMIS-studierna avseende risk för symtomatisk eller asymtomatisk venös tromboembolism samt risken för blödning. Slutsatsen är att man minskar den absoluta risken för symtomatisk venös tromboembolism med 0,48 procent genom LMH-profylax på internmedicinska patienter, men att man betalar med en motsvarande riskökning för allvarlig blödning på 0,38 procent. NNT (number needed to treat) blir 209, vilket innebär att 209 internmedicinska patienter måste behandlas i en-två veckor med LMH för att förebygga en djup ventrombos eller en lungemboli. Samtidigt får vi en allvarlig blödning per 264 behandlade patienter.

Högriskpatienter

I en studie från 2005 av Kucher och medarbetare [7] valde man ut internmedicinska patienter enligt ett poängsystem där cancer, tidigare venös tromboembolism eller koagulationsrubbing gav 3 poäng, större kirurgi 2 poäng, och hög ålder, övervikt, sängläge eller östrogenbehandling 1 poäng (Fakta 1). Minst 4 poäng bedömdes som hög trombosrisk, och högriskpatienterna randomiserades till två grupper om ca 1 200 vardera. För patienter i den ena gruppen fick läkaren en elektronisk påminnelse om risken för venös tromboembolism. Ingen sådan påminnelse gavs för patienterna i den andra gruppen. Effektmåttet var objektivt verifierad symtomatisk djup ventrombos eller lungemboli efter 90 dagar. Förutom att visa att påminnelse om att ge profylax ökar användningen, så kunde man visa en mycket hög incidens av symtomgivande venös tromboembolism i kontrollgruppen dag 90 på 8,2 procent. Risken för venös tromboembolism reducerades med 41 procent till 4,9 procent, vilket ger en absolut riskreduktion på 3,3 procent. I denna

FAKTA 1

Medicinpatienter med ökad risk för venös tromboembolism, modifierat enligt Kucher och medarbetare [7]. En patient med minst fyra poäng i tabellen, varav en stark riskfaktor, har enligt denna studie indikation för LMH-profylax.

Stark riskfaktor, 3 p

Cancer under behandling
Tidigare venös tromboembolism, VTE
Känd ökad trombosbenägenhet (APC-resistens, lupusantikogulans eller antikardiolipinantikroppar)

Intermediär riskfaktor, 2 p

Genomgången operation (>60 minuters duration) senaste 30 dagarna

Mindre riskfaktor, 1 p

Ålder >70 år
Övervikt BMI >29 kg/m²
Sängläge ordinerat utan relation till kirurgi
P-piller/östrogenbehandling

grupp av internmedicinska patienter med hög incidens av venös tromboembolism kan man alltså genom LMH-profylax förebygga en symtomatisk djup ventrombos eller lungemboli hos en patient av 30 behandlade (NNT 30), vilket är betydligt bättre än vad som tidigare rapporterats. Denna studie kanske speglar den kliniska vardagen bättre än andra randomiserade studier med komplicerade inklusions- och exklusionskriterier.

Den relativa risken för venös tromboembolism förefaller minska med motsvarande ca 40–50 procent oavsett om det rör sig om djup ventrombos med eller utan symtom eller om lungemboli. Att den absoluta riskreduktionen i MEDENOX-, PREVENT- och ARTEMIS-studierna är så låg beror på den låga incidensen av venös tromboembolism, trots att man inkluderade internmedicinska patienter med ökad risk för venös tromboembolism. Incidensen av venös tromboembolism är betydligt högre efter kirurgi, vilket gör att den kliniska nyttan av LMH-profylax där blir större.

I Sverige var medelvårdtiden på internmedicinska avdelningar under 2005 4–5 dygn, majoriteten av patienterna var immobiliserade betydligt kortare tid än så och har därmed en lägre risk att drabbas av venös tromboembolism. För att få optimal nytta av LMH-profylax måste man välja ut och behandla de patienter som har en betydande överrisk för venös tromboembolism. ACCP har i sina riktlinjer från 2004 [8] bedömt att akut sjuka internmedicinska patienter med hjärtsvikt eller respiratorisk insufficiens, som är sängliggande och har en eller flera andra riskfaktorer för venös tromboembolism bör få LMH-profylax (evidensgrad 1a). Listan över riskfaktorer är lång, vilket gör andelen patienter som potentiellt behöver denna behandling ganska stor, med betydande kostnader som följd.

Med hjälp av riskpoängsystem [9] och registersökningar [10] har man kunnat påvisa grupper av internmedicinska patienter som löper större risk att drabbas av venös tromboembolism vid immobilisering. Kucher och medarbetare [7] visade att en liten grupp av internmedicinska patienter, ca 5 procent av det totala antalet patienter på kliniken, har en så betydande överrisk för venös tromboembolism att LMH-profylax är motiverad även inom internmedicinen (Fakta 1). I denna studie dominerade cancer som riskfaktor (80 procent), varför LMH-profylax till denna patientgrupp bör vara av klinisk nytta. Andra riskfaktorer är mindre säkerställda. Flera studier är önskvärda för att bättre kunna identifiera de internmedicinska patienter som har störst nytta av farmakologiska respektive icke-farmakologiska profylaxmetoder.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:

Anders Sjölander har erhållit föreläsarvoden från Pfizer AB och Boehringer Ingelheim.

Jan-Håkan Jansson har erhållit arvode som prövare i Preventstudien, Pfizer; föreläsarvode från Boehringer Ingelheim (Lungemboli 2003, Skellefteå). Föreläsarvode från Pfizer AB (Ventrombos Örnköldsvik 2004; möte för AVK-sköterskor Skellefteå 2006).

David Bergqvist är sakkunnig och föreläsare avseende venös tromboembolism: Pfizer AB, Sanofi-Aventis; Leo Pharma Säkerhetskommitté; Boehringer Ingelheim, GSK, AstraZeneca.

Henry Eriksson har deltagit som konsult eller medverkat i »advisory boards« för Leo Pharma Nordic, Pfizer AB och Sanofi-Aventis.

Peter Svensson: Fokusgrupp: Pfizer; Nycomed respektive Leo Pharma; tar fram utbildningsmaterial om trombos och koagulation.

REFERENSER

1. Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine* (Baltimore). 2006;85:253-62.
2. SBU. Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös

- tromboembolism. Stockholm: SBU; 2002.
3. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmüller A, Julliard-Delsart D, et al. Prevention of venous thrombosis in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost.* 2000;83:14-9.
 4. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 1999;341:793-800.
 5. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation.* 2004;110:874-9.
 6. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: Randomized placebo controlled trial. *BMJ.* 2006;332:325-9.
 7. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov M, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med.* 2005;352:969-77.
 8. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):3385-4005.
 9. Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: Validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost.* 2004;2:2156-61.
 10. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, et al. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1892-8.



SOMMARADRESS?

Om du vill ta med *Läkartidningen* på semestern, anmäl då detta senast den 15 juni 2007.

Tel: 08-790 33 41

Fax: 08-20 21 50

E-post: pren@lakartidningen.se

