

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Nr. 2 • Februar 2010

Profylakse mod venøs tromboemboli

Af Steen Elkjær Husted* og Hans Kræmmer Nielsen**

Omkring 10 % af alle hospitalsdødsfald har lungeemboli (LE) som direkte eller indirekte årsag, og omkring 75 % af dødsfaldene forekommer på medicinske afdelinger. LE er den årsag til hospitalsdød, der bedst kan forebygges, og perioperativ tromboseprofylakse er kost-effektiv.

Tre faktorer (Den Virchowske Triade) udgør den basale patogenese ved venøs tromboembolisme (VTE):

1. Forandringer i blodstrømmen med stase
2. Forandringer i blodet
3. Lokal karskade.

Tromboseprofylaksen vil være rettet mod disse faktorer og er opdelt i en mekanisk og en farmakologisk profylakse (tabel 1).

Hvem skal tilbydes profylakse?

Betydningen af asymptomatisk DVT er dokumenteret i et randomiseret studie, der viste signifikant højere mortalitet hos patienter med asymptomatisk proksimal DVT og en reduktion af mortaliteten ved primær profylakse med lavmolekylært heparin (LMH).

De vigtigste risikofaktorer for DVT kan opstilles i et scoreskema til beregning af den samlede risiko og der-

med valg af tromboseprofylakse (Tabel 2).

Internationalt skelnes der mellem 3 risikogrupper (Tabel 3).

Kirurgiske patienter

Lav risiko (DVT risiko < 10 %)

Omfatter operationer < 30 minutter (fx appendektomi, hernieoperation, m.fl) hos patienter uden øget tromboserisiko.

Her er tromboseprofylakse ikke påkrævet. Ved knæartroskopi anses risikoen lille, men 2 nyere studier fandt effekt af LMH ved artroskopisk korsbånds- og meniskkirurgi. Generelt anbefales tromboseprofylakse ikke ved knæartroskopi.

Moderat risiko (DVT risiko 10-40 %)

Omfatter overvejende gynækologiske, torakale, urologiske og abdominale operationer. For patienter med længe-revarende immobilisation med gips eller skinner viste 2 metaanalyser samstemmende signifikant færre DVT-tilfælde med LMH.

Effekten af LMH én gang dgl. er ækvipotent med ufraktioneret heparin (UFH) 2 gange dgl., men med færre blødninger. Ved øget blødningsrisiko (fx neurokirurgi) kan alternativt anvendes graderede kompressionsstrømper (GKS) perioperativt kombineret med LMH indledt postoperativt efter at have udelukket blødning ved hjælp af CT-scanning.

Høj risiko (DVT risiko > 40 %)

Omfatter især ortopædkirurgi, colorektale operationer, akut spinalkanalkirurgi og cancerkirurgi samt alle patienter med øget tromboserisiko (tabel 2).

Alle patienter gives profylakse med LMH, fondaparinux eller direkte faktor Xa/IIa-hæmmere. Ved knæ- og hoftealloplastik indtræder de postoperative tromboemboliske komplikationer gennemsnitlig henholdsvis ca. 7 og 17 dage efter operationen, og langtidsprofylakse med LMH i 5 uger anbefales ved hoftekirurgi og cancerkirurgi. Som alternativ ved hoftekirurgi kan anvendes oral direkte trombin eller faktor Xa-hæmmer. Der findes ingen studier

Box 1. Anvendte forkortelser

ACCP	American College of Chest Physicians
AK	Antikoagulation
DVT	Dyb venøs trombose
GKS	Graderede kompressionsstrømper
IPC	Intermitterende pneumatisk kompression
LE	Lungeemboli
LMH	Lavmolekylært heparin
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
UFH	Ufraktioneret heparin
VKA	Vitamin K antagonist
VTE	Venøs tromboembolisme

* Medicinsk-kardiologisk afdeling A, Århus Sygehus.

** TromboseCentret, Medicinsk afdeling, Regionshospitalet Horsens, Brædstrup, Odder.

Tabel 1. Profylaksemetoder mod VTE.*Mekaniske*

- Graduerede kompressionsstrømper
- Intermitterende pneumatisk kompression

Farmakologiske

- Ufraktioneret heparin (Heparin Leo)
- Lavmolekylært heparin (Fragmin, Klexane, Innohep)
- Pentasakkarid, fondaparinux (Arixtra)
- Vitamin K antagonist (Marcoumar, Marevan)
- Direkte orale faktor Xa-hæmmere (Xarelto)
- Direkte orale trombinhæmmere (Pradaxa)

vedr. abdominal cancerkirurgi med disse stoffer.

Ved akut spinalkanalkirurgi ses VTE hos 60-100 %, men på grund af blødningsrisikoen anbefales mekanisk tromboseprofylakse perioperativt og LMH indledt efter 1-3 dage ved stabil hæmostase.

Ved vedvarende paraplegi anbefales mindst 3 måneders behandling med enten vitamin K antagonist (VKA) eller LMH.

De forskellige behandlingsmetoder*Non-farmakologiske metoder*

GKS og intermitterende pneumatisk kompression (IPC) er undersøgt i flere kontrollerede studier af ringe kvalitet. Der er fundet bedre effekt end ingen behandling, og de mekaniske metoder kan øge effekten af de farmakologiske metoder.

De mekaniske metoder er dog generelt besværlige, og IPC kan vanskeligt anvendes ambulant. De farmakologiske metoder er væsentlig mere effektive – muligvis som følge af en bedre compliance, men de mekaniske metoder kan anbefales ved øget blødningsrisiko bl.a. ved neurokirurgi.

Farmakologiske metoder

Lavmolekylært heparin (LMH) er grundigt undersøgt, og ved en metaanalyse fandtes over 70 % reduceret risiko for asymptomatisk og symptomatisk DVT.

LMH er i flere kontrollerede studier fundet non-inferior til UFH, men med tendens til færre blødninger og letal LE. I særlige grupper som hoftealloplastik og immobilisation ved apopleksi er fundet bedst effekt af LMH.

Fondaparinux (Arixtra) er et syntetisk pentasakkarid med specifik faktor Xa-hæmning. Det gives subkutant med maximal effekt efter 2 timer og halveringstid på ca. 17 timer. Det er fundet ækvipotent med LMH ved abdominalkirurgi, men hos en subgruppe af cancerpatienter fandtes signifikant reduceret antal DVT-tilfælde. Ved ortopædkirurgi er fondaparinux mere effektivt med mindre risiko for DVT end LMH, men med øget blødningsrisiko. Fondaparinux indledes 6-8 timer efter operationen i doseringen 2,5 mg subkutant én gang dgl.

Anvendelse af *orale VKA* har været begrænset som følge af øget blødningsrisiko og dårlig effekt. Ofte startes behandling dagen før operationen, men den terapeutiske effekt vil først opnås 3-4 dage efter operationen. En metaanalyse af randomiserede studier viste, at LMH er signifikant bedre end VKA i forebyggelsen af flebografi-verificeret DVT med kun begrænset blødning. VKA er bedre end placebo, men med flere sårblødninger.

Orale direkte trombin- (faktor IIa) hæmmere. Dabigatran etexilat (Pradaxa) aktiveres i leveren til dabigatran. Maksimal effekt af stoffet opnås hos ortopædkirurgiske patienter efter ca. 5 timer, halveringstiden er 14-17 timer, og 80 % udskilles uomdannet renalt. Tre større randomiserede studier med

patienter, der fik foretaget knæ- eller hoftealloplastik, har vist en non-inferior effekt sammenlignet med LMH med samme blødningsfrekvens.

Behandlingen indledes med 110 mg 1-4 timer efter operationen og fortsættes med 220 mg dgl. i 6-10 dage ved knækirurgi og 35 dage ved hoftekirurgi.

Orale direkte faktor Xa-hæmmere. Rivaroxaban (Xarelto) er den første direkte faktor Xa-hæmmer på markedet. Den har maximal effekt efter 3 timer, halveringstid på 9 timer hos unge, 12 timer hos ældre, og 1/3 udskilles uomdannet i urinen.

Rivaroxaban er i 4 randomiserede studier sammenlignet med LMH (enoxaparin) ved hofte- og knæalloplastik. Alle studier viste en signifikant reduktion i risikoen for asymptomatisk og symptomatisk VTE.

Numerisk blev blødningsfrekvensen registeret som højere i dabigatranstudierne end i rivaroxabanstudierne, men man har anvendt forskellige blødningsdefinitioner, og blødningsrisikoen i de to undersøgelser kan ikke sammenlignes.

Priserne på 10 dages tromboseprofylakse ses i tabel 5.

Hvornår skal behandlingen indledes?

Det optimale indledningstidspunkt for tromboseprofylakse har længe været uklart.

Man anbefaler nu, at fondaparinux indledes 6 timer efter operationen, og de orale direkte faktor Xa- og IIa-hæmmere indledes henholdsvis 6-10 timer og 1-4 timer postoperativt.

Tabel 3. VTE-risiko og anbefalede profylakse til kirurgiske patienter*.

Risikofaktor score	DVT-incidens	Anbefalet profylakse
0-1 Lav risiko	<10 %	Ingen specifikke foranstaltninger; tidlig mobilisation
2-4 Moderat risiko	10-40 %	UFH (5.000 IE 2-3×dgl) el. LMH, fondaparinux (Arixtra) Ved risiko for blødning: IPC/GKS
5 eller flere Høj risiko	40-80 % 1-5 % mortalitet	UFH, LMH, fondaparinux, Marevan** alene eller i kombination med IPC/GKS, Xarelto* / Pradaxa*

* Inddeling efter ACCP

** kun ved ortopædkirurgi

Forholdsregler ved neuroaxial (epidural/spinal) anæstesi

Ved anlæggelse og fjernelse af kateter ved neuroaxial anæstesi er der risiko for blødningskomplikation, som kan medføre alvorlige senfølger. Det ses dog sjældent.

Tidsintervallet mellem LMH indgift i terapeutisk eller profylaktisk dosis og anlæggelse/seponering af kateter skal være mindst henholdsvis 24 og 12 timer, og efter anlæggelse skal tidsintervallet være mindst 2 timer før ny LMH indgift. Ved igangværende AK-behandling skal INR være $< 1,5$.

Ved de direkte faktor Xa- og IIa-hæmmere er erfaringen ringe. Man anser $2 \times$ halveringstiden for påkrævet, hvilket betyder henholdsvis mindst 14 og 35 timer og for fondaparinux mindst 36 timer.

Medicinske patienter

Selv om ca. 75 % af alle LE-relaterede hospitalsdødsfald forekommer på medicinske afdelinger, viser nyere regi-

streringer, at kun ca $\frac{1}{3}$ af patienter med risiko for DVT modtager den af ACCP (American College of Chest Physicians) anbefalede tromboseprofylakse. Dette kan skyldes, at flertallet af medicinske patienter er akutte, og at der indtil for få år siden manglede større randomiserede studier.

I de senere år har en række kontrollerede, randomiserede studier dokumenteret, at profylakse med UFH, LMH (enoxaparin og dalteparin) samt fondaparinux giver en signifikant reduktion i risikoen for DVT.

GKS er kun anvendt i 2 mindre randomiserede studier af patienter med apopleksi og myokardieinfarkt. Det kan ikke generelt anbefales. LMH (Enoxaparin) blev i PREVAIL-studiet fundet signifikant mere effektivt end UFH hos patienter med apopleksia cerebri.

På basis af ACCP 2008 kan foreslåes en behandlingsalgorime som angivet i Tabel 5.

Kontraindikationer for medicinsk

tromboseprofylakse er: Pågående blødning, AK-behandling, BT $> 180/110$ mmHg og planlagt spinalpunktur inden for 12 timer.

Cancer

Medicinske patienter med cancer har en ca. 6,5 gange øget risiko for DVT i forhold til patienter uden cancer og en yderligere risikoforøgelse ved kemoterapi. Trods tromboseprofylakse hos kirurgiske cancerpatienter er VTE registreret som den hyppigste dødsårsag efter 30 dage. UFH 3 gange dgl., fondaparinux én gang dgl. og LMH én gang dgl. er fundet effektive og ækvipotente som tromboseprofylakse. I en nylig Cochrane rapport blev det konkluderet, at 4 ugers behandling postoperativt kan anbefales ved abdominal cancerkirurgi.

Værdien af tromboseprofylakse ved kemo- og stråleterapi er derimod usikker og anbefales ikke generelt. Hos cancerpatienter anbefales tromboseprofylakse kun i særlige situationer

Tabel 2. Venøs tromboembolisme risikofaktorvurdering.

Hver risikofaktor repræsenterer 1 point

Alder 41-60 år
Mindre kirurgiske indgreb planlagt
Tidligere større operation
Varicøse vener
Anamnese med inflammatorisk tarmsygdom
Hævede ben (aktuelt)
Fedme (BMI > 30)
Akut myokardieinfarkt (< 1 måned)
Kongestiv hjertesvigt (< 1 måned)
Sepsis (< 1 måned)
Alvorlig lungesygdom incl. pneumoni (< 1 måned)
Kronisk lungelidelse (KOL)
Medicinsk sengeliggende patient
Gipsbandageret ben

Hver risikofaktor repræsenterer 2 points

Alder 60-74 år
Større operation (> 60 minutter)
Artrroskopisk kirurgi (> 60 minutter)
Laparoskopisk kirurgi (> 60 minutter)
Tidligere malignitet
Centralt venekateter
Kraftig fedme (BMI > 40)

Hver risikofaktor repræsenterer 3 points

Alder ≥ 75 år

Større operation – 2-3 timer
BMI > 50
Tidligere supraventrikulær takykardi, DVT / LE
DVT / PE i 1.slægtsled
Manifest cancer eller kemoterapi
Positiv antitrombinmangel
Positiv faktor V Leiden
Positiv protrombintid
Forhøjet serum-homocystein
Positiv Lupus antikoagulans
Forhøjede anticardiolipin-antistoffer
Heparin-induceret trombocytopeni
Andre trombofilityper

Hver risikofaktor repræsenterer 5 point

Hofte-, knæalloplastik
Hofte-, bækken- eller benfraktur (< 1 måned)
Apopleksi (< 1 måned)
Multiple traumer (< 1 måned)
Akut spinallesion (lammelse) (< 1 måned)
Større operation > 3 timer

Kun for kvinder. Hver risikofaktor repræsenterer 1 point

P-piller eller hormonsubstitutionsterapi
Graviditet eller postpartum (< 1 måned)
Anamnese med dødfødte barn, recidiverende aborter (≥ 3), for tidlig fødsel med toksæmi eller væksthæmmet spædbarn

som ved operationer eller medicinske lidelser med sengeleje.

Flyrejser

Ved flyrejser over 4 timer kan registreres 2-4×øget risiko for asymptomatisk DVT med størst risiko ved flyrejser > 8 timer. Der er fundet signifikant effekt af knælange GKS, og ligeledes er LMH fundet effektivt. Derimod findes kun mindre effekt af ASA.

Man anbefaler almindelige procedurer som jævnlig aktiv mobilisering, rigelig non-alkoholisk væskeindtagelse, og at stram påklædning udgås. Ved forekomst af risikofaktorer anbefales klasse 2 knælange GKS eller en enkelt injektion af LMH subkutant i profylaksedosis 2-4 timer før flyveturen. ASA anbefales ikke.

Hvor længe skal den farmakologiske profylakse fortsætte?

Den øgede tendens til koagulation vil fortsætte i mindst 4 uger efter en operation, og i epidemiologiske undersøgelser omfattende hofte- og knækirurgi blev 76 % af alle VTE-tilfælde registreret efter udskrivelse fra sygehuset. Også efter medicinsk indlæggelse er det fundet, at ca. 75 % af DVT-tilfældene opstår den første måned efter indlæggelsen. Risikoen for VTE er øget ved adipositas, cancer, tidligere VTE og høj alder (>85 år). Flere randomiserede studier hos udvalgte grupper af patienter har dokumenteret effekt af langtidsprofylakse med LMH (4-5 uger). Der er fundet effekt af fondaparinux 3 uger efter hoftefraktur, ligesom VKA i et enkelt placebokontrol-

leret studie signifikant reducerede udvikling af DVT hos disse patienter. LMH har dog i et studie vist sig mere effektiv end VKA og med færre blødninger. Også de nye orale direkte faktor IIa- og Xa-hæmmere har vist effektivitet i langtidsprofylakse ved hoftealloplastik og er henholdvis mere effektiv og non-inferior til LMH uden signifikant større blødningsrisiko.

Langtidsbehandling (4-5 uger) anbefales ved hoftekirurgi og 10-15 dages behandling ved knækirurgi. Også ved abdominalkirurgi for aktiv cancer kan 4-5 ugers behandling anbefales.

De nye orale direkte faktor IIa- og Xa-hæmmere er kostneutrale med LMH, men er enklere at administrere.

Tabel 4. Tromboseprofylakse til medicinske patienter.

Hvem skal have tromboseprofylakse?

Patienter > 60 år med ≥ 3 dg sengeleje pga.:

- Akut opblussen af kronisk lunge-sygdom
- Akut infektion
- Hjertesvigt NYHA III eller IV
- Nyopstået eller opblussen af reumatisk sygdom
- Parese ved akut neurologisk sygdom

40-60 år med mindst 1 risikofaktor:

- Tidligere DVT eller LE
- Cancer
- Hormonbehandling
- BMI > 30 kg/m²

Udfærdiget af: Jørn Dalsgaard Nielsen, Lars Hvilsted Rasmussen, Torben Bjerregaard Larsen, Birgitte Klindt Poulsen, Hans Kræmmer Nielsen, Morten Schnack Rasmussen, Steen Elkjær Husted.

Tabel 5. Profylakse dosis, start og varighed. Ca. priser på 10 dages tromboseprofylakse*.

Type	Dosis / Pris	Start	Varighed
Dalteparin inj. (Fragmin) (LMH)	5.000 IE ×1 dgl. 557 kr.	Aftenen før eller med ½ dosis 2-3 timer før eller 4-6 timer efter operation	Til mobilisation Hoftealloplast.: 35 dage Knækir.: 10-14 dage Cancer: min. 4 uger
Enoxaparin inj. (Klexane) (LMH)	40 mg ×1 dgl. 533 kr.	- do -	- do -**
Tinzaparin inj. (Innohep) (LMH)	4.500 IE ×1 dgl. 525 kr.	- do -	- do -***
Fondaparinux inj. (Arixtra)	2,5 mg ×1 dgl. 1.062 kr.	6 timer efter operation	Hoftefraktur: 3 uger Ellers som LMH
Dabigatran tabl. (Pradaxa) (kun ortopædkirurgi)	220 mg ×1 dgl. 463 kr.	½ dosis 1-4 timer efter operation	Hoftealloplast.: 28-35 dg Knækir.: 10-14 dage
Rivaroxaban tabl. (Xarelto) (kun ortopædkirurgi)	10 mg ×1 dgl. 560 kr.	6-10 timer efter operation	Hoftealloplast.: 28-35 dg Knækir.: 10-14 dage

* Til sammenligning koster Marevanbehandling ca. 27 kr. (priser juli 2009).

** Studier mangler for langtidsprofylakse ved hoftekirurgi og cancer.

*** Studier mangler for langtidsprofylakse ved cancer.