

Tromboseprofylakse på kirurgiske afdelinger i Danmark

Status 2005 og 25 års udvikling

Reservelæge Lasse M. Schmidt,
reservelæge Nina J. Foli-Andersen,
overlæge Hans Morten Schnack Rasmussen &
overlæge Peer A. Wille-Jørgensen

Bispebjerg Hospital, Kirurgisk Afdeling K

Resume

Introduktion: Formålet var at vurdere de danske kirurgiske afdelingers indstilling til, instrukser om og brug af perioperativ tromboseprofylakse (TP).

Materiale og metoder: Spørgeskemaer angående brugen af TP på danske kirurgiske afdelinger blev udsendt i 2005. Der blev spurgt til brugen af TP efter fast instruks til både elektiv og akut kirurgi, indikationerne for TP, typen af TP og varigheden af TP-behandling. Resultaterne er opgjort deskriptivt. Resultaterne er sammenlignet med de tidligere fem lignende udførte spørgeskemaundersøgelser fra årene 1981-2000.

Resultater: I de fem undersøgelser fra 1981 til 2000 var svarprocenterne hhv. 85, 90, 92, 95 og 93, og i 2005 var den 88. Siden undersøgelsestart er den rutinemæssige brug af TP steget jævnt fra 1981, hvor man på ca. 50% af afdelingerne anvendte TP, til 2005, hvor man på 96% af de afdelingerne, der udførte større kirurgi, anvendte TP rutinemæssigt efter fast instruks. På 81% af afdelinger brugte man TP i forbindelse med akut kirurgi efter fast instruks, hvilket er en signifikant forøgelse i forhold til 2000, hvor kun 43% brugte TP ved akut kirurgi ($p < 0,01$ Fishers eksakte test).

Alle afdelinger, der brugte TP, anvendte lavmolekylærvægt heparin. Anvendelsen af langtidsromboseprofylakse var kun sporadisk.

Konklusion: Tredive år efter at den første evidens for indførelsen af TP blev publiceret, anvendte man på 96% af de kirurgiske afdelinger, hvor man udførte større kirurgi, TP efter instrukser, der fulgte de internationale rekommandationer. På et større antal afdelinger end fundet ved tidligere undersøgelser, anvendte man TP efter instruks i forbindelse med den akutte kirurgi.

Der er behov for større fokus på anvendelsen af forlænget TP efter større kirurgiske indgreb.

Der er international konsensus om, at det er relevant både for den enkelte patient og for samfundet at forebygge VTE i forbindelse med kirurgiske indgreb [2], og varigheden af profylakse bør være op til 4-6 uger efter større ortopædisk kirurgi og abdominalkirurgi [2, 3].

Formålet med dette arbejde har været at afdække holdningen til og anvendelsen af tromboseprofylakse (TP) i 2005 på danske kirurgiske afdelinger og at relatere dette til tidligere gennemførte spørgeskemaundersøgelser.

Materiale og metoder

Spørgeskemaer om brugen af TP på danske kirurgiske afdelinger er sendt ud hvert femte år siden 1981 til alle landets kirurgiske afdelinger [4-8]. Disse spørgeskemaer har stort set været identiske.

I løbet af 2005 blev der for sjette gang sendt spørgeskemaer ud til alle landets afdelinger inden for kirurgi, karkirurgi, thoraxkirurgi, plastikkirurgi, urologi, ortopædkirurgi, gynækologi, og neurokirurgi.

Adresseerne blev skaffet igennem Lægeforeningens register. Spørgeskemaet indeholdt en opfordring til at videregive skemaet til eventuelt andre kirurgiske specialer på afdelingen. Da der ikke forelægges sikker evidens for brug af TP inden for øre-næse-hals-specialet og oftalmologi, blev disse afdelinger ikke inkluderet denne gang. Efter tre måneder blev der sendt påmindelser ud til de afdelinger, der ikke havde svaret.

Spørgeskemaet indeholdt spørgsmål vedrørende af brugen af TP: Var det efter fast instruks eller ej, hvordan var TP-brug ved akut kirurgi, hvad var indikationerne for TP, hvilken type TP blev der anvendt, hvad var varigheden af TP-behandlingen, hvilken effekt var der, hvilke eventuelle bivirkninger var der af TP, og hvilke forholdsregler blev der taget ved TP og epiduralanæstesi.

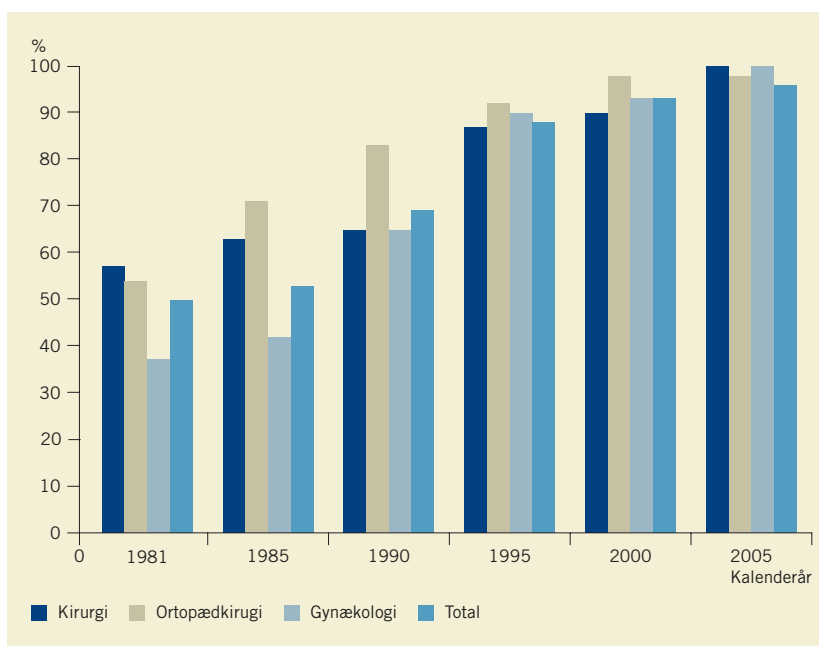
Dataekstraktionen fra spørgeskemaerne blev foretaget uafhængigt af to af forfatterne, resultaterne blev sammenlignet, og uenighed blev løst ved diskussion. Uenighederne skyldtes i reglen en fejlaflysning i spørgeskemaet eller forskellig fortolkning af de medsendte instrukser fra afdelingerne.

Hvis et spørgsmål ikke var besvaret i forhold til en given intervention, f.eks. seponering af trombocythæmmende farmaka inden operation, blev det registreret som et nej = ingen seponering. Nogle afdelinger havde medsendt instruks for TP-brugen på afdelingen og ladet nogle spørgsmål stå ubesvarede. Hvis instruksen forholdt sig til et ubesvaret spørgs-

Patienter, der gennemgår kirurgiske indgreb, risikerer at få venøse trombotiske komplikationer (VTE) perioperativt i form af dyb venøs trombose (DVT) eller lungeemboli (LE). Mange af disse trombotiser er asymptomatiske, men enkelte medfører dødelig LE, og selv asymptomatiske trombotiser skønnes at kunne medføre kronisk venøs insufficiens [1].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Figur 1. Rutinemæssig brug af tromboseprofylakse i Danmark 1981-2005 (procent af afdelingerne).



mål, blev dette registeret i stedet. For at sikre kontinuiteten fra tidligere undersøgelser blev generelle fortolkninger af svar og instrukser konfereret med en tredje forfatter.

Statistik

Ved sammenligning med resultaterne fra 2000 er der anvendt to-sidet Fishers eksakte test med 5% signifikansniveau.

Resultater

Spørgeskemaerne blev udsendt til 201 afdelinger, af disse var 11 afdelinger nedlagt, og vi modtog 168 svar fra de resterende 190 afdelinger (88%). Svarprocenten i de tidligere fem undersøgelser fra 1981 til 2000 var henholdsvis 85, 90, 92, 95 og 93.

Figur 1 viser udviklingen i TP-anvendelsen efter fast instruks gennem de seneste 25 år.

Antallet af afdelinger, der brugte TP, var 164 (98%). Dette inkluderede de enkelte afdelingers eventuelle dagkirurgiske afsnit. I **Tabel 1** vises fordelingen af brugen af TP i 2005 i de forskellige specialer. På de fire afdelinger, hvor man ikke an-

vendte TP, udførte man mindre ortopædiske indgreb: artroskoper, håndkirurgiske indgreb eller ambulante kirurgiske indgreb. Ser man bort fra disse fire, anvender 100% af de adspurgte afdelinger TP.

På ni afdelinger anvendte man TP til enkelte udvalgte patienter uden fast instruks, af disse ni var en afdeling ortopædisk dagkirurgi og to afdelinger variceklinikker. På de resterende 155 afdelinger brugte man på alle TP efter fast instruks. Når man ser bort fra de fem afdelinger, hvor man kun udførte mindre ortopædiske indgreb og de to variceklinikker, brugte man på 155 ud af 161 (96%) af de kirurgiske afdelinger med større kirurgi TP efter fast instruks. Dette er en signifikant stigning i brugen af TP efter fast instruks i forhold til 2000-undersøgelsen. Her brugte man kun på 133 afdelinger ud af 153 (87%) TP efter fast instruks ($p < 0,01$ Fishers eksakte test).

Akut kirurgi

Set i forhold til tidligere var der en signifikant stigning i antallet af afdelinger, der havde en TP-instruks ved akut kirurgi,

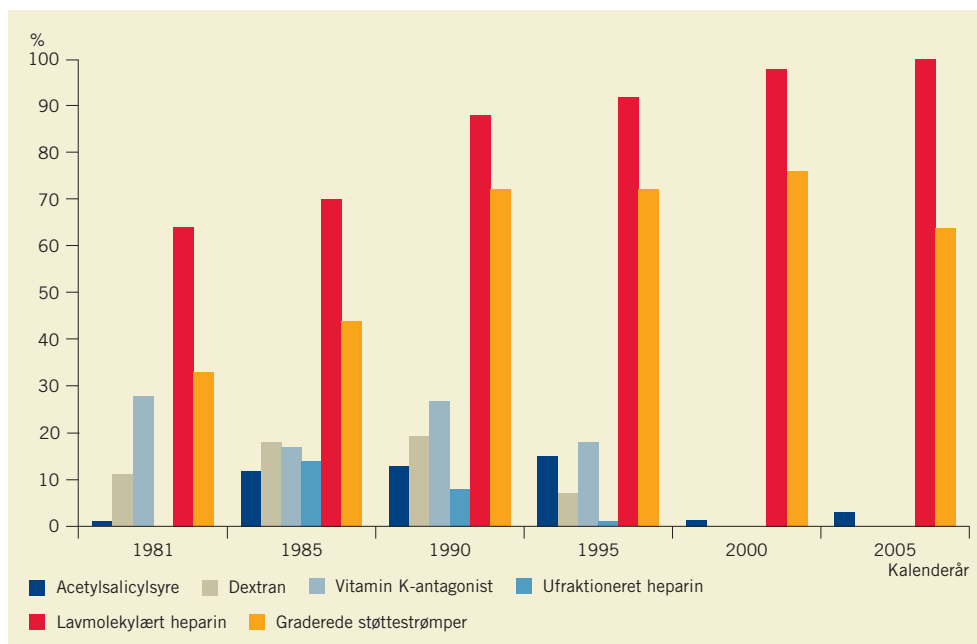
Tabel 1. Afdelingernes anvendelse af tromboseprofylakse (TP). Summen er større end 164, da fire afdelinger havde både ortopædi og organkirurgi, og en afdeling havde gynækologi/obstetrik, ortopædi og kirurgi.

Afdelinger	Antal besvarelser	Rutinemæssig brug af TP efter fast instruks	Individuel administration af TP	Ingen anvendelse af TP
Kirurgi ^a	48	48	0	0
Ortopædkirurgi	57	51	2 ^b	4 ^c
Gynækologi/obstetrik	28	28	0	0
Anden kirurgi ^d	41	34	7	0

a) Kirurgi og urologi. b) En afdeling var kirurgisk modtagelse for både kirurgiske og ortopædkirurgiske patienter; der var ingen instruks for ortopædien. En afdeling var dagkirurgisk. c) Et skopiafsnit, en dagkirurgisk og to håndkirurgiske afdelinger. d) Karkirurgi (n = 12, heraf to variceklinikker), thoraxkirurgi (n = 5), mammakirurgi (n = 6), neurokirurgi (n = 6), plastikkirurgi (n = 11) og børnekirurgi (n = 1).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Figur 2. Typer af tromboseprofylakse i Danmark 1981-2005 (procent af afdelingerne)



idet 108 ud af 133 (81%) afdelinger, der udførte akut kirurgi, havde en instruks for dette, mens dette kun gjaldt for 43% i år 2000 ($p < 0,01$ Fishers eksakte test).

Typer af tromboseprofylakse

På alle 160 afdelinger, der svarede på spørgsmålet om, hvilken type TP der anvendtes, brugte man lavmolekylær vægt heparin (LMWH) af forskellige fabrikater. Af disse 160 brugte man på ni enten LMWH eller fondaparinux (en syntetisk faktor Xa-inhibitor) afhængigt af operationstype. På to afdelinger brugte man udelukkende fondaparinux. På en enkelt afdeling angav man, at man enten brugte LMWH eller direkte orale trombinhæmmere (Melagatran eller Exanta). Disse to præparater er blevet trukket tilbage i februar 2006 grundet mulig levertoksicitet.

Ud over LMWH brugte man på 102 afdelinger ud af 160 (64%) graderede støttestrømper (TED-strømper) sammen med LMWH, dette er et signifikant fald i forhold til 2000, hvor man på 129 ud af 164 afdelinger (79%) brugte støtte-

strømper $p < 0,01$ Fishers eksakte test). Ud over LMWH og TED-strømper angav man på mange afdelinger, at man anvendte meget tidlig mobilisering som TP. Definitionen på tidlig mobilisering er ikke angivet, men der var heller ikke spurgt specifikt om dette. På tre afdelinger angav man at bruge acetylsalicylsyre (ASA) som venøs TP, samtidig med at man anvendte det til arteriel TP. På ingen afdelinger brugte man trombocythæmmere som venøs TP alene. **Figur 2** viser udviklingen i typerne af TP, der er blevet brugt igennem de sidste 25 år.

Risikofaktorer og tromboseprofylakse

I **Tabel 2** vises de mest almindelige indikationer for brugen af TP. En del afdelinger ($n = 52$) oplyste, at de gav TP til alle patienter eller til alle patienter over 18/20 år. Disse er medregnet i den totale procent i højre kolonne. Den hyppigste risikofaktor, der udløste TP, var tidligere TE-komplikationer, 92%, næsthypigst var langvarig immobilisering 86%. Hvis alder blev vurderet som risikofaktor, var dette som oftest ved alder

Tabel 2. Risikofaktorer, der anvendes som indikation for anvendelsen af tromboseprofylakse (TP) for alle afdelinger, der brugte TP.

	Afdelinger		Andel af patienter, der får TP ved en given risikofaktor, %
	antal (n = 164)	andel %	
Antal afdelinger, der anvendte TP til alle patienter	52	32	
Tidligere tromboemboliske komplikationer	96	60	92
Alder	60	37	70
Adipositas	68	42	75
Malignitet	69	43	75
Operationsvarighed	58	36	68
Langvarig immobilisering	86	53	86
Varicer	43	27	59

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

over 40 år. Ved vægt som indikation for TP var grænsen for *body mass index* enten 30 eller 35. Operationsvarigheden var hyppigst over 30 eller 60 minutter for at udløse TP-behandling.

På 49 ud af 160 afdelinger (31%) blev der givet større dosis LMWH til visse risikopatienter (i reglen dobbelt dosis) eller eventuelt kombinationsprofylakse typisk med TED-strømper.

Administrationen af TP

På de fleste afdelinger (n = 144) påbegyndte man TP inden operationen, og på 53 afdelinger gav man TP postoperativt, mens man på nogle afdelinger gav det enten eller. På næsten alle, 159 af 161 afdelinger (99%) fortsatte man med at give TP efter operationen, på 83 (52%) til patienten var mobiliseret, på 82 (52%) til udskrivelse og på 37 (23%) efter patienten var udskrevet. På nogle afdelinger havde man selvsagt flere forskellige regimener med hensyn til seponeringstidspunktet.

På syv afdelinger ud af de 34, der svarede på spørgsmålet, gav man TP i mere end 14 dage. Dette er umiddelbart det samme niveau som i 2000-undersøgelsen, hvor man på ni ud af 40 af de afdelinger, der svarede på spørgsmålet, brugte TP i mere end 14 dage. Dette skal ses i forhold til, at man på 23% af afdelingerne fortsatte TP efter udskrivelse i 2005, så der er muligvis tale om en lille stigning i antallet af afdelinger, der bruger forlænget TP.

Forholdsregler i forbindelse med anvendelsen af neuroaksial blokade blev angivet af 93 afdelinger af de 153, der brugte epiduralanæstesi (61%). Dette er en signifikant stigning ($p < 0,01$ Fishers eksakte test) i forhold til 2000, hvor man kun på 49 ud af 166 afdelinger (30%) havde forholdsregler. Disse forholdsregler var primært at give LMWH 12 timer før blokaden eller først efter anlæggelse af blokaden.

På 115 afdelinger ud af 161 (71%) valgte man at seponere ASA inden operation, en signifikant stigning ($p < 0,01$ Fishers eksakte test) fra 2000, hvor man på 85 ud af 188 afdelinger (45%) valgte at gøre dette. Seponeringen fandt sted fra 14 dage før operationen frem til selve operationensdagen.

På 83 (52%) afdelinger seponerede man dipyridamol, og på 84 (52%) afdelinger seponerede man clopidogrel inden operation. På 79 (49%) afdelinger seponerede man andre ikke-kæsteroide antiinflammatoriske stoffer, men angav ikke nærmere, hvilke præparater der var tale om.

Effekt og bivirkninger af tromboseprofylakse

VTE trods brugen af TP blev erfaret hos 89 af 161 (55%) afdelinger, men antallet af disse VTE var maksimalt ti pr. år (n = 3). På alle andre afdelinger, hvor man havde oplevet VTE (n = 86), angav man antallet til at være under fem tilfælde pr. år. På 21 af 161 (13%) afdelinger oplevede man blødninger, der blev vurderet udløst af TP. På ti (6%) af disse angav man, at der havde været behov for reoperation på grund af TP-udløst blødning.

Diskussion

Undersøgelsernes høje svarprocenter gennem årene giver os et klart billede af, hvordan TP bliver og er blevet administreret på de danske kirurgiske afdelinger. Hvorvidt de lokale instrukser bliver fulgt, og den enkelte patient får den relevante TP ved en given operation, kan dog ikke besvares med sikkerhed ved denne type undersøgelse.

I forhold til 2000 er den procentuelle brug af TP efter fast instruks steget i 2005 (96%). Og set over de 25 år, vores undersøgelse har forløbet (Figur 1) har der været en jævn stigning i antallet af afdelinger, der brugte TP. Der synes dog at være et fald hos ortopædkirurgerne i brugen af TED-strømper. Dette fald skyldes formentlig fremkomsten af et *Cochrane-review*, der har sat spørgsmålstegn ved anvendelsen af mekanisk profylakse til patienter, der får foretaget ortopædkirurgi [9]. Den manglende evidens for kombinationsprofylaksens effektivitet hos denne patientgruppe skyldes dog ikke undersøgelser, der ikke har kunnet påvise effekt, men mangel på relevante undersøgelser. Hvorvidt det har været korrekt at overføre evidensen fra den »bløde« kirurgi [10] er selvfølgelig spekulativt, men synes dog sandsynligt. En anden forklaring kan være, at der er en anden svarfordeling i 2005-undersøgelsen, hvor flere af de subspecialiserede ortopædkirurgiske afdelinger svarede, og hvor man kun på 40% af disse brugte TED-strømper.

Men man må glæde sig over den kraftige stigning i brugen af TP efter instruks ved akut kirurgi fra 43% til nu 81%. Dette afspejler sandsynligvis den tiltagende brug af evidensbaseret medicin og brugen af kliniske retningslinjer i den daglige praksis.

Det optimale starttidspunkt for TP er ukendt. I de fleste TP-studier er man startet to timer præoperativt. Imidlertid er der påvist effekt af postoperativ start i modsætning til, hvad man tidligere troede. En del af disse overvejelser er dog rent teoretiske, og man må nok henholde sig til, at undtagen for fondaparinux er evidensen for, at postoperativ start skulle være lige så god som præoperativ ikke underbygget videnskabeligt [11, 12]. På to tredjedele af de gynækologiske afdelinger startede man efter operationen, og på flere af disse bemærkede man, at et skift til dette tidspunkt fra før operation havde reduceret antallet af blødningskomplikationer betydeligt, men dette er en ukontrolleret observation. Vi savner i udtalt grad randomiserede undersøgelser, der kan afklare denne problematik.

Et vigtigt aspekt i denne sammenhæng er kombinationen af neuroaksial blokade og anvendelsen af TP. Fra USA har der været rapporteret om en stigning i spinale hæmatomer efter samtidig brug af LMWH og anlæggelse af epiduralkateter [13]; i Europa har risikoen dog været betydeligt mindre [14]. I en nylig publiceret artikel om kirurgisk behandling af den antitrombotisk behandlede patient anfører forfatterne, at der kan anlægges en neuraksial blokade umiddelbart efter subkutan injektion med lavprofylaksedosis, 12 timer efter højprofylaksedosis og 24 timer efter terapeutisk dosering af LMWH [15].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

På mange afdelinger har man oplevet klinisk VTE, men ikke hos mere end en håndfuld patienter om året, hvilket må siges at være acceptabelt, når den forventelige rate for VTE uden brug af TP ligger på 5-10%. Der forekommer utvivlsomt stadig en del asymptomatiske DVT, som kan give anledning til senere venøs insufficiens [1]. Der er klar evidens for, at profylaksen signifikant reducerer disse subkliniske tilfælde af VTE [2].

Der vil fortsat komme nye profylaktiske midler på markedet. Man bør dog, inden man indfører en ny behandling, afvente solid dokumentation for sikkerheden. Et eksempel på dette ses i denne undersøgelse, hvor en afdeling brugte trombinhæmmeren Exanta, som nu pga. mulige bivirkninger er blevet afregistreret, få år efter at den kom på markedet.

Grundet denne forsatte introduktion af nye midler til tromboseprofylakse kan behandlingsregimenerne og anbefalingerne som følge heraf ændre sig over tid, og der vil givetvis være brug for disse spørgeskemaundersøgelser fremover, da implementering af evidensbaserede retningslinjer i klinisk praksis altid har været en lang proces. Allerede omkring 1975 [16] var der evidens for, at små doser ufraktioneret heparin reducerede forekomsten af fatal LE. Omkring 1990 [17] blev tilsvarende vist for LMWH. Evidens for den additive forbyggende effekt af supplerende af den medicinske profylakse med TED-strømper på VTE inden for parenkymkirurgi har været til stede siden 1985 [10]. I de senere år er der derudover udviklet nye medicinske principper med trombinhæmmere og syntetiske heparinanaloger [18] som et muligt alternativ til LMWH.

Selv om der er videnskabeligt belæg for brugen af forlænget TP i form af LMWH i 4-6 uger efter både større ortopædkirurgiske indgreb [19] og til kræftpatienter efter større abdominalkirurgi [3, 20], anvendes forlænget TP kun på et mindre antal afdelinger, og at få brugen af TP anvendt på et større antal afdelinger bør være et indsatsområde i de kommende år.

Overordnet må resultat af denne undersøgelse siges at være oplyftende: På flere end fire ud af fem afdelinger, eller på næsten end dobbelt så mange afdelinger som i 2000, anvender man TP efter instruks til den akutte kirurgi, og på 96% af danske kirurgiske afdelinger, der udfører større kirurgi, anvendes TP efter instrukser, der følger de internationale rekkommandationer.

Korrespondance: Peer A. Wille-Jørgensen, Kirurgisk Afdeling K, Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: pwj01@bbh.hosp.dk

Antaget: 19. april 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Wille-Jørgensen P, Jørgensen LN, Crawford M. Asymptomatic deep vein thrombosis and the development of postthrombotic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Haemostasis* 2005;93:236-41.
2. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:338S-400S.
3. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost*. 2006;11:2384-90.
4. Jørgensen T. Tromboseprofylakse i Danmark, resultat af en enqueteundersøgelse. *Ugeskr Læger* 1982;144:1600-1.
5. Wille-Jørgensen P, Hauch O. Tromboseprofylakse i Danmark. *Ugeskr Læger* 1987;149:1811-4.
6. Lausen I, Rasmussen MS, Wille-Jørgensen P. Forebyggelse af postoperativ tromboemboli i Danmark. *Ugeskr Læger* 1992;154:3763-6.
7. Sørensen S, Sørensen J, Rasmussen MS et al. Principper for tromboseprofylakse på kirurgiske afdelinger i Danmark. *Ugeskr Læger* 1997;159:1261-4.
8. Rasmussen MS, Priyan U, Wille-Jørgensen P. Brug af tromboseprofylakse på danske kirurgiske afdelinger i år 2000. *Ugeskr Læger* 2005;167:43-6.
9. Handoll HHG, Farrar MJ, McBirnie J et al. Prophylaxis using heparin, low molecular weight heparin and physical methods against deep vein thrombosis and pulmonary embolism in hip fracture surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD000305.
10. Wille-Jørgensen P, Thorup J, Holst-Christensen J et al. Heparin with and without graded compression stockings in prevention of postoperative thromboembolic complications of major abdominal surgery. *Br J Surg* 1985;72:579-81.
11. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005;92:1212-20.
12. Hull RD, Pineo GF, Stein PD et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med* 2001;161:1952-60.
13. Lumpkin M. FDA public health advisory: Anesthesiology 1998;88:27A-28A.
14. Bergqvist D, Lindblad B, Mätzsch T. Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural/spinal anaesthesia - is there a risk? *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:605-9.
15. Nielsen JD, Rasmussen HMS, Husted SE. Den antitrombotiske behandlede patient. *Ugeskr Læger* 2006;168:4296-9.
16. Kakkar V, Corrigan T, Fossard D et al. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of subcutaneous heparin: an international multicentre trial. *Lancet* 1975;2:45-51.
17. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR et al. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ* 1992;305:913-20.
18. Nielsen JD. Tromboseprofylakse ved hoftefrakturkirurgi og hofte- og knæalloplastik. *Ugeskr Læger* 2005;167:2261-5.
19. Eikelboom JW, Quilan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a metaanalysis of the randomised trials. *Lancet* 2001;358:9-15.
20. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975-80.