

SLOPA RUTINPROFYLAX VID TOTAL HÖFTPLASTIK!

Ortopeden avgör trombosrisk från fall till fall

Det är inte motiverat att ge trombosprofylax i samband med en standardbetonad total höftledsplastik till patienter som inte tidigare haft trombos eller har individuella riskfaktorer. Låt kirurgen bedöma de individuella riskerna!

I Läkartidningen 13/97 skriver David Bergqvist i Uppsala att fyra studier av höftledsplastiker nu samstämmigt visar på fördelen av förlängd trombosprofylax. En av dessa är hans egen som omfattar 262 höftplastikpatienter [1]. Denna studie, publicerad i New England Journal of Medicine, omfattar två grupper om vardera 131 randomiserade patienter. Båda grupperna fick lågmolekylärt heparin i ca 10 dagar under vårdtiden och delades sedan upp i heparin alternativt placebo. Båda kontrollerades med flebografi 19–23 dagar efter utskrivningen.

Placebogruppen hade 43 trombosor och heparingruppen 21, en trestjärnigt signifikant skillnad. Proximal djup ven-trombos förelåg hos 21 procent i placebogruppen mot 6 procent i enoxaparingruppen. Sex patienter i heparingruppen fick hematoma på injektionsstället men endast en i placebogruppen; ingen patient dog i hela materialet. Emellertid blev placebogruppen flebograferad efter ca 21 dagar utan profylax medan heparingruppen blev flebograferad inom någon dag efter avslutad heparinprofylax.

Man drar slutsatsen att en månads profylax reducerar trombosfrekvensen med den underförstådda maningen att vi borde förlänga våra nuvarande profylaxprogram från en vecka till en månad.

Emellertid kan man också tolka fynden så att trombosförekomsten är dubbelt så hög tre veckor efter avslutad

trombosprofylax som direkt efter. Hypotesen skulle då vara att man hamnar i något hyperkoaguabelt tillstånd efter någon eller några veckor och att det kan vara lika illa om man dessförinnan fått profylaxen i en vecka eller i fyra veckor.

De övriga tre studier Bergqvist hänvisar till visar också dubbla trombosfrekvensen i placebogruppen men Bergqvist är försiktig i sina slutsatser i Läkartidningen och ställer kloka frågor om denna kirurgiska problematik. Uppskjuter förlängd profylax trombosdebuten? Är sena trombosor lika farliga som tidiga? Är det motiverat att studera mortaliteten?

Inget stöd i engelska studier

Det har nyligen publicerats en engelsk metaanalys avseende just mortaliteten bland 130 000 patienter som fått total höftplastik och där patienterna hade följts i tre månader. Denna studie publicerades i Journal of Bone and Joint Surgery november 1996 [2]. Den baseras på Medline-sökning 1966–1995 och analyserades efter årtal och trombosprofylax.

Man fann då att mortaliteten före 1980 låg omkring 1,1 procent men efter 1980 på 0,35 procent totalt. Mortaliteten i fatal lungemboli hade minskat från ca 0,5 till ca 0,1 procent.

När man delade upp materialet efter given trombosprofylax fann man bland 3 432 patienter utan trombosprofylax 0,12 procent mortalitet (0,03–0,30). I heparingruppen bland 10 356 patienter 0,08 procent mortalitet (0,03–0,15), i Warfaringruppen omfattande 5 162 patienter 0,04 procent mortalitet (0,0–0,14), bland Aspiringruppens 2 700 patienter 0,11 procent (0,02–0,32) och slutligen i en Dextran-grupp på 2 730 patienter en mortalitet på 0,26 procent (0,10–0,53). Heparingruppen innefattar här både de som fått lågmolekylärt heparin och tidigare typer av heparin med eller utan kompressionsstrumpor. Skillnaden mellan grupperna var ej statistiskt signifikant.

För att balansera det positiva profylaxvärdet med eventuella biverkningsrisker inkluderade man alla dödsorsaker

DEBATT

”Tveklöst är emellertid mortalitetstalen det väsentliga. Det som hänt är alltså att mortalitetstalen efter höftplastik minskat till en tredjedel. Skillnaderna blir ej längre signifikanta och indikationen för trombosprofylax som standardmetod bortfaller.”

ker under dessa tre månader. Efter mer än tre månader finns det ej någon operationsrelaterad mortalitet [3].

Slutsatsen av denna stora studie är att det inte finns vetenskapliga skäl i litteraturen för att trombosprofylax minskar mortaliteten efter total höftplastik. Man bör därför ej längre ha som standardbehandling att ge alla dessa patienter trombosprofylax.

Detta blir en annan slutsats än den Bergqvist och medarbetare presenterar när de istället betraktar trombosstalen. Tveklöst är emellertid mortalitetstalen det väsentliga. Det som hänt är alltså att mortalitetstalen efter höftplastik minskat till en tredjedel. Skillnaderna blir ej längre signifikanta och indikationen för trombosprofylax som standardmetod bortfaller.

Blödningskomplikationer

Delvis kan denna annorlunda slutsats bero på att det verkligen uppkommer trombosor flera veckor efter avslutad trombosprofylax eller att trombosprofylaxen drar med sig ett sådant antal blödningskomplikationer att vinsten förloras. Sådana blödningskomplikationer kan vara sårblödning, magblödning, tarmblödning och hjärnblödning som kan inträffa efter att patienten lämnat sjukhuset men som fångas in av den engelska mortalitetsstudien som täcker tre månader hos alla.

Total höftplastik är idag ett så standardiserat ingrepp att det normalt klaras på något över en timme och utan blodtransfusion. Patienten mobiliseras med

Författare

BJÖRN M PERSSON

docent, chefsöverläkare, ortopediska kliniken, Lasarettet, Helsingborg.

full belastning dagen efter operation och går hem efter en vecka.

Postoperativt vätskande från sårkanterna när man ger tromboprofylax ökar också något enligt vissa studier [4]. Denna sekretion leder till att man tar odling som numera ofta visar koagulasnegativa stafylokokker från huden och ibland ger anledning till tung intravenös antibiotikabehandling på grund av resistensmönstret. Vi måste därför vidga vår betraktelse från att gälla förekomsten av postoperativa ventromboser i benen till att inkludera störd primärläkning, ökat transfusionsbehov och mortalitet efter avslutad sjukhusvård.

En invändning mot den engelska studien kan vara att fler patienter i gruppen utan tromboprofylax kan ha tagits in för trombosbehandling och därigenom räddats ur mortalitetsgruppen. Risken för sådan klinisk trombos i denna patientgrupp torde ligga kring 24 procent utan profylax och 8 procent med profylax [1] om man gör flebografi. Utan fle-

bografi däremot var incidensen bara 2 procent hos 1 162 patienter utan profylax efter total höftplastik [5].

Kirurgen får avgöra

För närvarande kan man därför dra slutsatsen att det ej längre är motiverat att ge någon tromboprofylax i samband med en standardbetonad total höftledsplastik hos patienter som ej tidigare haft trombos och ej har individuella riskfaktorer utöver åldern och operationens typ. Därför har vi i Helsingborg överlåtit åt den enskilde kirurgen att själv ordinera eventuell tromboprofylax vid total höftplastik beroende på sin egen bedömning av individuella riskfaktorer.

Vid de flesta ortopediska kliniker är lågmolekylärt heparin det dyraste enskilda preparatet trots konkurrens med analgetika, antibiotika och omeprazol och frågan har därför en icke oväsentlig ekonomisk aspekt i flera dimensioner. Det kan vara med denna fråga som med

vetenskapen i allmänhet att den enorma mängden som redan är publicerad i ämnet är ett intet mot det som återstår att skriva, men tills vidare skulle vi kunna slopa rutinprofylaxen.

Referenser

1. Bergqvist D, Benoni G, Björgell O, Fredin H, Hedlundh U, Nilsson P et al. Low molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *New Engl J Med* 1996; 335: 696-700.
2. Murray D, Britton A, Bulstrode C. Thromboprophylaxis and death after total hip replacement. *Journal of Bone and Joint Surgery* 1996; 78B: 863-70.
3. Seagroatt V, Tan HS, Golacre M. Elective total hip replacement: incidence, emergency readmission rate and postoperative mortality. *BMJ* 1991; 303: 1431-5.
4. Kong KC. Antithrombotic prophylaxis had better effect on overall mortality. *BMJ* 1995; 11: 572.
5. Warwick D, Williams M, Bannister G. Death and thromboembolic disease after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1995; 77B: 6-10.

Replik:

PM för rutinhandling effektivt

Finns det anledning under vissa givna förutsättningar att överge etablerade kliniska rutiner? Medicinhistorien är full av dylika beslut, säkerligen ofta riktiga och rimliga. Björn M Perssons inlägg är dels reflexioner med anledning av min medicinska kommentar angående förlängd tromboprofylax, dels en rekommendation att avstå från rutinmässig tromboprofylax vid elektiv höftkirurgi.

Min inställning till förlängd profylax framgår av den medicinska kommentaren [1] men det finns ingenstans i denna någon »underförstådd maning» att nuvarande profylaxprogram rutinmässigt bör förlängas. Jag har visat på samstämmigheten i fyra studier att den flebografiska trombosfrekvensen minskar signifikant med förlängd profylax med lågmolekylärt heparin med den studieutformning som förelåg. Jag har därefter pekat på de många frågor som kvarstår att besvara forskningsmässigt innan en generell sådan rekommendation utgår. Men jag menar också att det i enskilda fall kan finnas skäl att förlänga profylaxdurationen och att man som ansvarig kirurg skall vara medveten om detta. Diskussionen om hyperkoagulerbart tillstånd och rebound-fenomen kräver nya studier, inte att man överger profylaxtanken. Optimal duration åter-

”Björn M Perssons utmaning att på basis av en utvald negativ metaanalys bland de många enskilda studier och metaanalyser som påvisar effekt sluta med tromboprofylax tror jag kan vara farligt och sannolikt inte vetenskapligt korrekt.”

står att fastställa, men det finns flera skäl att förmoda att profylax med exempelvis lågmolekylärt heparin inte uppskjuter trombosdebuten på obegränsad tid: endotelcellsläkning efter lokal venskada, ventömning normalisering, ökande grad av mobilisering, så småningom frånvaro av påverkan på den hemostatiska balansen. En potentiell sk tillbakadragande effekt är med största sannolikhet inte lika stor oberoende av när profylaxen slutar.

Operationsrelaterad mortalitet svårvärderat mått på subjektivitet

Nästa fråga gäller relationen mellan flebografiskt upptäckt venös trombos och total mortalitet efter ett ingrepp, i princip frågan om värdet av surrogat-

slutpunkter i studier. Ingen torde ifrågasätta att lungembolism, även dödlig, förutsätter närvaro av en venös trombos, inte alltid kliniskt manifesterad. Att studera total mortalitet är självfallet viktig så att inte eventuellt gynnsamma effekter på dödlig lungembolism motverkas av dödliga komplikationer av insatt profylax. En lång rad studier har visat att lågmolekylärt heparin i profylaktiska doser är säkert, dvs blödningsrisken är av samma storleksordning som efter placebo och mindre än vid användning av ofraktionerat lågdosheparin. Man kan hävda att totalmortaliteten självfallet är viktig ur patientens synvinkel, men för oss läkare och forskare måste det vara viktigt att också minska risken för delmortaliteter. Ett stort bekymmer idag och i framtida studier är emellertid den mycket låga obduktionsfrekvensen, vilket i stort sett omöjliggör analyser av enskilda dödsorsaker. Att tala om operationsrelaterad mortalitet innebär givetvis att man inför ett svårvärderat mått på subjektivitet.

För- och nackdelar med metaanalyser

Perssons rekommendation att vara restriktiv med profylax bygger på en metaanalys av Murray och medarbetare [2], och tanken har också framförts av

andra brittiska ortopederna, t ex Warwick och medarbetare [3]. Förutom att man skall betrakta metaanalyser som ett av många vetenskapliga instrument med dess för- och nackdelar och problem finns det flera skäl att vara särskilt försiktig med Murrays studie, eftersom:

- inte enbart randomiserade studier inkluderats kan inte olika metoder jämföras,
- mekaniska profylaxmetoder har tillåtits i samtliga grupper. I Warwicks och medarbetares studie [3], som ofta hänvisas till som en studie utan profylax, hade alla patienter kompressionsstrumpor och 10,6 procent fick profylaktiskt antikoagulantia,
- heparin och lågmolekylärt heparin jämföras, vilket inte är vetenskapligt korrekt. Jørgensens och medarbetares [4] metanalys av prospektiva randomiserade studier, vilket torde vara mer invändningsfritt, visar en 10-potens lägre frekvens dödlig lungembolism med lågmolekylärt heparin än med ofraktionerat heparin, vilket även framgår av en ren sammanställning av data [5].
- alla tänkbara studier inkluderats är det rimligt att anta att patienter med klinisk manifestation av trombos och/eller lungembolism har behandlats lege artis, och detta reducerar i sig frekvensen dödlig lungembolism,
- uppföljningstiden inte är angiven men torde variera mellan olika studier över en så lång period som 30 år.

Mycket lidande och stor kostnad

När det gäller ekonomi kan man inte, som Björn M Persson gör, endast hänvisa till kostnader för det enskilda preparatet utan detta måste sättas in i sitt sammanhang och i ett hälsoekonomiskt perspektiv. Profylax har visat sig klart kostnadseffektivt i en rad studier jämfört med ingen profylax med behandling av uppkomna tromboembolier, och lågmolekylärt heparin torde vara kostnadseffektivt jämfört med ofraktionerat heparin [6].

Även om det av studietekniska skäl är svårt att påvisa i vilken utsträckning trombosprofylax påverkar sena symptom i ett posttrombotiskt syndrom utgör åtminstone symtomatiska tromboser en förutsättning för syndromets utveckling. En genomgången trombos medför mycket lidande för patienten och stor kostnad för samhället under många år framåt [7].

Att lämna profylaxbeslut till enskilda läkare kan tyckas liberalt men är sannolikt inte optimalt, om man inte har ett stort intresse för denna fråga. Det är avsevärt effektivare att ha en enkel PM

som kan följas rutinmässigt. Detta fråntar givetvis inte den enskilde läkaren ansvar.

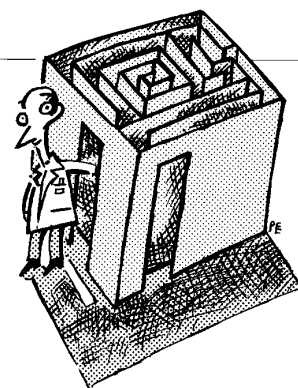
Björn M Perssons utmaning att på basis av en utvald negativ metaanalys bland de många enskilda studier och metaanalyser som påvisar effekt sluta med trombosprofylax tror jag kan vara farligt och sannolikt inte vetenskapligt korrekt. Om Persson menar sig ha hållpunkter för att venös tromboembolism efter elektiv höftkirurgi minskat vore det logiska att göra en placebo-randomiserad studie – om en svensk etisk kommitté skulle godkänna detta.

David Bergqvist

professor i kärlkirurgi, institutionen för kirurgi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Referenser

1. Bergqvist D. I vissa fall behövs förlängd trombosprofylax. *Läkartidningen* 1997; 94: 1173-4.
2. Murray DW, Britton AR, Bulstrode CJK. Thromboprophylaxis and death after total hip replacement. *J Bone Joint Surg (Br)* 1996; 78-B: 863-70.
3. Warwick D, Williams MH, Bannister GC. Death and thromboembolic disease after total hip replacement. A series of 1162 cases with no routine chemical prophylaxis. *J Bone Joint Surg (Br)* 1995; 77-B :6-10.
4. Jørgensen N, Wille-Jørgensen P, Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg* 1993; 80: 689-704.
5. Bergqvist D. Review of clinical trials of low molecular weight heparins. *Clinical review. Eur J Surg* 1992; 158: 67-8.
6. Bergqvist D, Lindgren B, Mätzsch T. Comparison of the cost of preventing postoperative deep vein thrombosis with either unfractionated or low molecular weight heparin. *Br J Surg* 1996; 83: 1548-52.
7. Bergqvist D, Jendteg S, Johansen L, Persson U, Ödegaard K. Cost of long-term complications of deep venous thrombosis of the lower extremities: an analysis of a defined patient population in Sweden. *Ann Intern Med* 1997; 126: 454-7.



**enligt
min
erfarenhet**

Läkartidningens serie 1990-1992 i särtryck

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Pris 55 kr. Vid 11-50 ex 50 kr, vid högre upplagor 47 kr/ex.

Beställ här:

..... exemplar av
Enligt min erfarenhet

Namn

Adress.....

Sändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet med
»Enligt min erfarenhet»

Beställning per fax:
08-20 76 19