

## Baggrundsnotat for tromboseprofylakse til parenkymkirurgiske patienter

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for tromboseprofylakse til parenkymkirurgiske patienter under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	7. september 2015	Version: 2.1 Dok.nr: 201957 Offentliggjort: Juni 2016

### Indholdsfortegnelse

1 Formål .....	2
2 RADS anbefalinger .....	2
3 Forkortelser .....	2
4 Baggrund.....	2
5 Lægemidler.....	3
6 Metode .....	4
7 Effekt og bivirkninger .....	5
8 Adherence .....	7
9 Håndtering af lægemidlerne .....	8
10 Værdier og præferencer .....	9
11 Konklusion vedr. lægemidlerne .....	9
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation .....	10
13 Kriterier for igangsætning af behandling .....	11
14 Monitorering af effekt og bivirkninger .....	11
15 Kriterier for skift af behandling .....	11
16 Kriterier for seponering af behandling.....	11
17 Algoritme.....	12
18 Monitorering af lægemiddelforbruget .....	12
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet .....	12
20 Bilagsoversigt.....	12
21 Referencer .....	13
22 Fagudvalgets sammensætning.....	15
23 Ændringslog .....	16
Bilag 1: Litteratursøgning og - udvælgelse.....	17
Bilag 2: Resultater på kritiske effektmål .....	19

## 1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

## 2 RADS anbefalinger

- Farmakologisk tromboseprofylakse gives ved parenkymkirurgiske indgreb efter en samlet vurdering af patientens trombose og blødningsrisiko.
- Til patienter, der gennemgår indgreb under indlæggelse anvendes tromboseprofylakse i form af lavmolekylært heparin (LMWH), hvoraf dalteparin, enoxaparin og tinzaparin kan anses for ligestillede valg.
- Patienter med moderat risiko behandles med LMWH i 5-7 dage
- Patienter, der opereres for malign sygdom (høj risiko), bør som hovedregel tilbydes tromboseprofylakse i 28 dage efter operation.

## 3 Forkortelser

CUS:	Compression ultra sound
DVT:	Dyb venøs trombose
FUT:	Fibrinogen uptake test
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
LE:	Lungeemboli
LMWH:	Lavmolekylært heparin
PTP:	Forlænget trombose profylakse
UFH:	Ufraktioneret heparin
VTE:	Venøs tromboemboli

## 4 Baggrund

### 4.1 Introduktion

Venøs tromboemboli (VTE) er en almindeligt forekommende komplikation til alle former for operative indgreb. Postoperativ dyb venøs trombose (DVT) er forbundet med risiko for udvikling af posttrombotisk syndrom eller lungeemboli som kan være fatal. Anvendelse af tromboseprofylakse i form af LMWH til parenkymkirurgiske patienter er veldokumenteret og sikker. I daglig praksis får alle indlagte patienter, der opereres under fuld bedøvelse derfor farmakologisk tromboseprofylakse med LMWH. Da denne behandling er implementeret i Danmark er en vurdering af, hvornår der er indikation for basis-tromboseprofylaksen ikke medtaget i dette baggrundsnotat, idet der henvises til relevante guidelines.

Det tidligere baggrundsnotat fra 2012 var i væsentlig grad baseret på kliniske retningslinjer udarbejdet af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) [1] og the American College of Chest Physicians (ACCP) [2]. I denne version inddrages endvidere nyere internationale guidelines fra ISTH [3], The National Comprehensive Cancer Center (NCCM) [4], National

Institute og Clinical Excellence (NICE) [5], ESMO [6] og det norske selskab for trombose og hæmostase [7].

Størstedelen af den tilgængelige videnskabelige litteratur omfatter patienter, der opereres for lidelser i mave-tarmsystemet og åbne operationer inden for gynækologi og urologi. Minimal invasiv kirurgi har generelt været anset for at være mindre trombogent end konventionel kirurgi. I et nyligt publiceret randomiseret studie om laparoskopisk kolorektal kirurgi, fandt man, at laparoskopisk kirurgi også er behæftet med risiko for VTE, idet der fandtes en incidens af DVT på 17 % ved screening med compression ultra sound (CUS) 7 dage efter laparoskopisk kirurgi. Endvidere fandt man, at forlænget tromboseprofylakse med LMWH sænkede risikoen for postoperativ VTE (hovedsagelig asymptomatisk DVT) fra 9,7 % til 0 %. Der fandtes 2 (1 %) tilfælde af symptomatiske tromboser [17].

Det er debatteret om optimeret perioperativ patienthåndtering med forbedrede anæstesiologiske metoder og hurtigere postoperativ mobilisering (fast track surgery) kan nedsætte forekomsten af postoperative VTE, men der er aktuelt ikke kendskab til videnskabelig dokumentation for dette inden for det parenkymkirurgiske område.

#### **4.2 Patientgrundlag**

Baggrundsnotatet omfatter alle indlagte patienter, der gennemgår akut eller elektivt parenkymkirurgiske indgreb i fuld anæstesi, eller patienter der opereres i neuraksial blokade.

Estimaterne nedenfor er baseret på oplysninger fra de kliniske databaser (DCCG, Dansk Herniedatabase og tal fra de kliniske selskaber.

#### **Estimerede årlige potentielle patientantal**

Cholecystektomi: 5.000  
Kolorektal cancer kirurgi: 4.500  
Inguinal hernier: 11.000  
Incisional hernier: 4.000  
Andre hernier: 1.400  
Appendektomi: 3.000

Hertil estimeres:

Gynækologiske indgreb: 12.000  
Urologiske indgreb: 10.000

I alt ca. 50.900 patienter

#### **5 Lægemidler**

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med følgende LMWH, som alle er godkendt til profylakse efter kirurgi:

B01AB04, dalteparin  
B01AB05, enoxaparin  
B01AB10, tinzaparin

Acetylsalicylsyre, fondaparinux, de nye orale antitrombotiske midler (NOAK) og vitamin K antagonist er ikke registreret til anvendelse som postoperativ tromboseprofylakse efter parenkymkirurgi, hvorfor disse præparater ikke er vurderet i baggrundsnotatet.

Acetylsalicylsyre har endvidere kun begrænset effekt som tromboseprofylakse [4]. Der foreligger endnu ingen studier med NOAK inden for parenkymkirurgien. Argatroban anvendes ved HIT.

## 6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg ([www.rads.dk](http://www.rads.dk)).

### 6.1 Kliniske spørgsmål

- 6.1 Hvornår er der indikation af farmakologisk tromboseprofylakse?
- 6.2 Hvilken dosering skal der administreres til cancerpatienter?
- 6.3 Er der klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne?
- 6.4 Hvornår er der indikation for forlænget farmakologisk tromboseprofylakse?

### 6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

#### Population

Patienter som gennemgår operation for parenkymkirurgiske indgreb for såvel maligne som benigne sygdomme. Fedmekirurgi indgår ikke. Som det fremgår af gennemgangen af de enkelte studier, er hovedparten af de inkluderede patienter cancerpatienter, med hovedvægt på patienter med kolorektal cancer.

#### Interventioner

For spørgsmål 6.1 og 6.4:

Alle LMWH. Vi har valgt at søge den tilgængelige litteratur for alle LMWH, for at få så stort patientmateriale som muligt, idet man overordnet kan formode, at der er en klasseeffekt af LMWH. Imidlertid bør man respektere, at der ikke uproblematisk kan overføres resultater fra et LMWH til et andet, da det er en heterogen lægemiddelgruppe.

For spørgsmål 6.2-6.3:

Udvalgte lægemidler jf. afsnit 5.

#### Komparatorer

- 6.1: Placebo
- 6.2: Anden dosis, UFH eller placebo
- 6.3: LMWH
- 6.4: Korttidsprofylakse ( $\leq 7$  dage) vs. længerevarende profylakse ( $\geq 28$  dage) med samme LMWH

#### Kritiske (evt vigtige) effekt-/bivirkningsmål

1. Symptomatisk DVT
2. Symptomatisk PE
3. Asymptomatisk DVT
4. Asymptomatisk PE
5. Større blødning
6. Klinisk relevant blødning
7. Død

De mest optimale effektmål er symptomatiske VTE (symptomatisk DVT og PE), død, samt større eller klinisk relevant blødning. Imidlertid er de publicerede studier udført med asymptomatiske tromboser som effektmål. Det er dog internationalt anerkendt, at asymptomatiske tromboser kan anvendes som surrogat end-point for de kliniske tromboser, idet den relative risiko reduktion for såvel asymptomatiske og kliniske tromboser er sammenlignelige.

### **6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse**

Der er gennemført en systematisk litteratursøgning i Pubmed og Cochrane d. 10.3.2015 uden nedre datoafgrænsning. Søgningen omfatter både randomiserede og ikke-randomiserede kliniske studier med henblik på at identificere evt. nyere registerstudier (ca. indenfor det seneste årti) baseret på de kirurgiske metoder og postoperative procedurer som anvendes i dag.

Søgningen resulterede i 301 studier, hvoraf 4 i forvejen indgik i det tidligere baggrundsnotat. Kun 1 nyt studie omhandlende laparoskopisk kolorektal kirurgi blev fundet.

En detaljeret beskrivelse af litteratursøgning og -udvælgelse af referencer fremgår af bilag 1.

## **7 Effekt og bivirkninger**

### **7.1 Hvornår er der indikation af farmakologisk tromboseprofylakse?**

Anvendelse af LMWH som tromboseprofylakse til parenkymkirurgiske patienter er veldokumenteret for såvel effekt som sikkerhed, som beskrevet i flere internationale guidelines [2-7] og en GRADE gennemgang af litteraturen ift. dette spørgsmål er derfor ikke foretaget.

I disse guidelines rekommanderes, at alle indlagte patienter, der skal opereres, vurderes med henblik på risiko for udvikling af postoperativ venøs tromboemboli. Patienterne inddeles i grupper med lav, moderat eller høj risiko for postoperativ tromboemboli [2-7].

Kontraindikation er hæmoragisk diatese samt erkendt blødning i centralnervesystemet eller fra mave-tarm kanal, og heparin allergi.

Lav risiko:

- Patienter, der opereres i lokal bedøvelse
- Ambulante patienter.

Moderat risiko:

- Indlagte patienter der Laparotomeres/laparoskoperes af forventet varighed under 1 time.

Høj risiko:

- Kolorektal kirurgi (laparotomi eller laparoskopisk)
- Cancer kirurgi
- BMI >30 kg/m<sup>2</sup>
- Tidligere VTE (herunder kendt trombofili)
- Alder >60

#### Patienter med lav risiko

Til patienter i lav risiko rekommanderes i alle guidelines ingen farmakologisk profylakse, udover hurtig mobilisering [1-7].

### Patienter med moderat risiko

Både den nationale vejledning fra DSTH [1] og de internationale ACCP-guidelines fra 2012 [2] rekommanderer, at patienter med moderat risiko behandles med farmakologisk tromboseprofylakse under indlæggelse (typisk 5-7 dage) frem for ingen behandling.

### Patienter med høj risiko

I både den nationale vejledning fra DSTH 2009 vedr. cancer og venøs tromboemboli [1] og internationale guidelines [2-7] rekommanderes, at patienter med høj risiko behandles med farmakologisk tromboseprofylakse i kombination med TED strømper frem for ingen behandling. For cancerpatienter er den anbefalede varighed 4 uger efter det kirurgiske indgreb, medmindre der er kontraindikationer mod LMWH.

## **7.2 Hvilken dosering skal der administreres til cancer patienter?**

To af de tre LMWH har en dokumenteret effekt med høj dosis ved høj risiko patienter, herunder patienter med cancer.

I et randomiseret studie af 2.070 patienter, som har gennemgået parenkymkirurgiske indgreb, sammenlignede man 2.500 versus 5.000 IE dalteparin. Ved FUT screening fandtes en signifikant reduktion af asymptomatisk DVT fra 13,6 % (ved 2.500 IE) til 6,8 % (ved 5.000 IE) men også en signifikant stigning i blødningskomplikationer (fra 2,7 % til 4,7 %). Hvis man ser specifikt på cancerpatienter medførte den høje dalteparin-dosis en signifikant reduktion i DVT, hvorimod der ikke her var forskel i blødningskomplikationer (3,6 % vs. 4,6 % NS) (høj evidens). Således bevares effekten uden, at blødningskomplikationer øges signifikant [11].

Et tilsvarende studie af 631 patienter, der blev opereret for cancer i bækkenet blev patienterne randomiseret til UFH x 3 daglig eller en høj dosis enoxaparin (40 mg x 1). Der påvist en sammenlignelig effekt af enoxaparin og UFH (14,7 % vs. 18,2 %; CI -9,2 – 2,3 %) uden øgning i blødningskomplikationer) (moderat evidens) [12].

## **7.3 Er der klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne?**

LMWH er derivet fra ufraktioneret heparin ved kemisk og enzymatisk depolymerisering. Idet de forskellige lægemiddelproducenter anvender forskellige metoder til depolymerisering, er de lavmolekylære hepariner forskellige. Den gennemsnitlige molekylvægt er ca. 4-5.000 dalton (ca. 15 sakkarid enheder). Der er i nogen grad forskel i deres farmakokinetiske og antikoagulerende egenskaber såsom halveringstid, og derfor kan man som udgangspunkt ikke blot sidestille de forskellige LMWH's kliniske effekter.

Hvad angår tromboseprofylakse har alle tre LMWH dokumenteret en signifikant effekt efter parenkymkirurgiske indgreb anvendt i 5-7 dage efter operation.

Der findes ingen direkte head-to-head sammenlignelige studier mellem de forskellige LMWH anvendt som tromboseprofylakse i forbindelse med parenkymkirurgi og man kan derfor ikke umiddelbart fremhæve et LMWH frem for de andre. De tilgængelige LMWH præparater anses derfor som ligeværdige under hensyntagen til den videnskabelige dokumentation for den kliniske anvendelse.

Der er risiko for blødningskomplikationer ved brugen af LMWH. I sjældne tilfælde kan patienten udvikle HIT, under behandling med LMWH. Hvis dette sker skal patienten skifte til argatroban, hvilket er en specialistopgave.

## **7.4 Hvornår er der indikation for forlænget farmakologisk tromboseprofylakse?**

Der er flere studier der viser, at incidensen af asymptomatisk VTE signifikant kan sænkes ved at forlænge brugen af LMWH til 28 dage efter kirurgi [6-10]. Alle tilgængelige guidelines anbefaler anvendelse af forlænget tromboseprofylakse til patienter, der gennemgår operation

for cancer (højrisiko patienter). Nogen med forholdsregler for patienter med ikke nærmere defineret blødningsrisiko.

Der er evidens for at forlænge administrationen af LMWH til 28 dage efter abdominalkirurgiske indgreb hos patienter med høj risiko for VTE. I det følgende gennemgås evidensen for forlænget tromboseprofylakse.

For både dalteparin og enoxaparin er der RCT, som viser signifikant effekt for brugen af forlænget tromboseprofylakse. For tinzaparin blev der i et mindre RCT ikke fundet signifikant effekt for forlænget tromboseprofylakse, men risiko for en type 2 fejl foreligger.

I et randomiseret ikke-blindet, men assessor blindet, studie blev tinzaparin administreret i 1 versus 4 uger sammenlignet hos i alt 118 patienter opereret for større abdominal kirurgi for både benigne tilstande og cancer. Forlænget profylakse medførte en ikke-signifikant reduktion i VTE (fra 10 % til 5,2 %; OR 0,52 95 % CI 0,15 -1,80). Der var kun få blødningstilfælde (n=5), og ingen forskel heri mellem de to grupper (moderat evidens) [13].

I et dobbeltblindet placebo-kontrolleret studie af 332 cancerpatienter med evaluerbar flebografi medførte 4 ugers versus 1 uges tromboseprofylakse med 40 mg enoxaparin en signifikant reduktion i VTE (fra 12,0 % til 4,8 %; OR 0,40 95 % CI 0,19 -0,82) (høj evidens), men ingen øgning i blødningskomplikationer (OR 2.94 95 % CI 0.44- 19.75) (moderat evidens) [14].

I et randomiseret men åbent, assessor blindet studie blev dalteparin administreret i 1 versus 4 ugers behandling. Flebografi screening af 343 patienter opereret for større abdominal kirurgi med evaluerbart endepunkt indgik. Der fandtes en signifikant reduktion af VTE (fra 16,3 % til 7,3 %; OR 0,45 95 % CI 0,24 -0,85) ved brugen af PTP, men ingen øgning i blødningskomplikationer OR 0.25 (0.03 – 2.2) (høj evidens) [15].

I et randomiseret dobbelt-blindet placebo kontrolleret studie blev undersøgt bemiparin 1 versus 4 ugers behandling. Flebografi screening af 488 patienter opereret for større cancer kirurgi med evaluerbart end point indgik. Der fandtes en signifikant reduktion af major VTE (proximal DVT, lunge emboli og VTE relaterede dødsfald) (fra 4,6 – 0,8 %). For overall VTE fandtes en ikkesignifikant reduktion fra 13,3 % – 10,1 %, OR 0,64 95 % CI 0,38 -1,06 p= 0,26 ved brugen af PTP. Der fandtes en ikke-signifikant øgning blødningskomplikationer OR = 0.98 (0.17- 5.64) (høj evidens) [16].

I et randomiseret assessor blindet studie blev undersøgt 1 uge versus 4 ugers behandling med LMWH (afdelingernes vanlige LMWH) hos 225 patienter der gennemgik laparoskopisk kolorektal kirurgi. Der fandtes en signifikant reduktion af VTE fundet ved kompressions ultralyd screening (fra 9,7 % til 0 %; OR 0,91 95 % CI 0,30 -0,99). Der var ingen øgning i blødningskomplikationer (høj evidens) [17].

Endelig blev der i et Cochrane-review [18] med 4 af de ovennævnte studier [13-16] vist en overbevisende effekt af forlænget tromboseprofylakse med LMWH. Incidencen af VTE blev signifikant reduceret fra 14,3 % til 6,1 % (OR 0,41 95 % CI 0,26 – 0,63). Der var en ikke-signifikant øgning i blødningskomplikationer (fra 3,7 % til 4,1 %; OR 1,11 95 % CI 0,62 – 1,97) (høj evidens) [18].

## 8 Adherence

Det anbefales af patientsikkerhedsmæssige årsager, og til sikring af høj compliance, at den nødvendige mængde medicin til færdiggørelse af den iværksatte profylakse udleveres vederlagsfrit ved patientens udskrivelse. I den forbindelse henvises til notat vedr. "Principper for udlevering af vederlagsfri medicin til særlige ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehusbehandling" afsnit F: Udlevering til kortvarig behandling af akutte potentielt

livstruende sygdomme. Patienter med behov for kortvarig antitrombotisk behandling i tilknytning til medicinsk, kirurgisk og ortopædkirurgisk behandling (efter individuel vurdering) har efter dette kriterium mulighed for at modtage antitrombose lægemidler i op til 35 dage vederlagsfrit.

## 9 Håndtering af lægemidlerne

For håndtering af blødning henvises til supplement til baggrundsnotatet.

Det kan være hensigtsmæssigt at vælge ét lavmolekylært heparin samt anvende præfabrikerede sprøjter med fastlagt dosis, da dette nedsætter risiko for forveksling og overdosering.

Ved behov for tromboseprofylakse efter udskrivelse skal patienten oplæres i selvinjektion ellers bør patienten medicineres ved hjemmesygeplejerske.

### Dosisreduktion eller anden justering

Anvendelse af LMWH frarådes ved trombocytopeni (trombocytal <50 mia/l). Nedsat nyrefunktion øger risiko for blødninger, men det har næppe betydning ved tromboseprofylaksedoser ved Cr-Cl > 30 ml/min.

### Lægemiddeldosering

Operationsdagen	Efterfølgende dage				
	Patienter <b>uden</b> cancer		Patienter med <b>cancer</b>		
	<b>Høj risiko</b>	<b>Moderat risiko:</b>	<b>Høj risiko (cancer)</b>	<b>Moderat risiko (cancer)</b>	<b>Aktiv cancer eller operation for cancer</b>
	5-7 dage*	5-7 dage*	28 dage	5-7 dage*	28 dage
<b>Alle patienter:</b> dalteparin 2500 IE 2 timer præoperativt  <b>Høj risiko:</b> Gentag dosis 12 timer senere	dalteparin 5000 IE  + TED strømper	dalteparin 2500 IE	Dalteparin 5000 IE	dalteparin 2500 IE	dalteparin 5000 IE
<b>Alle patienter:</b> enoxaparin 20 mg 2 timer præoperativt  <b>Høj risiko:</b> Gentag dosis 12 timer senere	enoxaparin 40 mg  + TED strømper	enoxaparin 20 mg	Enoxaparin 40 mg	enoxaparin 20 mg	enoxaparin 40 mg
<b>Alle patienter:</b> tinzaparin 3500 IE 2 timer præoperativt	tinzaparin 4500 IE + TED strømper	tinzaparin 3500 IE	tinzaparin 4500 IE	tinzaparin 3500 IE	tinzaparin 4500 IE
<b>Patienter med HIT:</b> Argatroban (specialist opgave)			Ingen data	Ingen data	Ingen data

\*I gennemsnit 6 dage



## Forslag til dosering af LMWH som tromboseprofylakse hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (Cr-Cl $\leq$ 30 ml/min)

Blødningsrisikoen er relateret til hvilket LMWH der bruges, samt til graden af nyreinsufficiens. Der skal ikke foretages dosisreduktion ved Cr-Cl over 30 ml/min. For svært nedsat nyrefunktion er der sufficente data for enoxaparin til at foretage anbefalinger og delvist for tinzaparin, hvorimod der er sparsomme data for dalteparin i behandlingsdoser. Nedenstående giver en summering over det, der anbefales i litteraturen [13,14], samt ud fra lægemidlernes SPC. Der kan evt. suppleres med målinger af anti-Xa for de enkelte lægemidler hos udvalgte patienter. Ved svært påvirket nyrefunktion, kan der med fordel skiftes til ufraktioneret heparin.

	Daglig dosering af LMH til patienter med høj risiko for VTE (se ovenfor)	Anbefaling for daglig dosering ved Cr-Cl $\leq$ 30 ml/min
enoxaparin	40 mg	50 %, max 20 mg x 1
dalteparin	5000 IE	5000 IE (ingen dosisændring)
tinzaparin	4500 IE (doseringen indgår ikke i behandlingskaskaden)	4500 IE (ingen dosisændring) (doseringen indgår ikke i behandlingskaskaden)

Litteratur: SPC for dalteparin, enoxaparin og tinzaparin samt referencerne 13 og 14.

## 10 Værdier og præferencer

RADS lægger vægt på, at beslutning om det endelige lægemiddelvalg tages ud fra et vægtet resultat af den aktuelle lægemiddelpris på baggrund af dosering og behandlingsvarighed. Det prioriteres af praktiske og patientsikkerhedsmæssige årsager endvidere, at det valgte lægemiddel kan anvendes til et flertal af indikationer, også ud over den kirurgiske tromboseprofylakse.

## 11 Konklusion vedr. lægemidlerne

### Hvornår er der indikation af farmakologisk tromboseprofylakse?

I forbindelse med operative indgreb der foretages i fuld anæstesi eller neuraxial blokade og under indlæggelse. Tromboseprofylaksen opstartes 2 timer før operationen.

### Hvilken dosering skal der administreres til cancer patienter?

Ved høj risiko gives følgende:

- Dalteparin opstartes med 2500 IE 2 timer før operation og gentages 12 timer senere, herefter 5000 IE dagligt.
- Enoxaparin opstartes med 20 mg 2 timer før operation og gentages 12 timer senere, herefter 40 mg dagligt.
- Innohep opstartes med 3500 IE 2 timer før operation, herefter 4500 IE dagligt.

Er der klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne?

Alle 3 tilgængelige lægemidler har en veldokumenteret effekt og sikkerhed i forbindelse med kirurgiske indgreb. Dalteparin og enoxaparin har dokumenteret en bedre og sikker effekt af høj dosis tromboseprofylakse til højrisiko patienter. Denne dokumentation findes ikke for tinzaparin. Det skønnes alligevel, at tinzaparin 4500 IE kan sidestilles med dalteparin 5000 IE og enoxaparin 40 mg til højrisiko patienter.

Ved udvikling af HIT kan anvendes argatroban, men dette er en specialistopgave.

Hvornår er der indikation for forlænget farmakologisk tromboseprofylakse?

Patienter der gennemgår laparotomi eller laparoskopisk operation for cancer bør tilbydes profylakse med LMWH i 28 dage efter operation.

Patienter, hvor operation gennemføres laparoskopisk og under fast track regime med hurtig mobilisering og udskrivelse inden 3 dage kan forlænget tromboseprofylakse undlades. Dette gælder dog ikke, hvis en af følgende risiko faktorer er tilstede:

- Alder >60 år
- Tidligere VTE
- Ikke radikal operation
- Metastaserende cancer sygdom, hvor der forventes efterfølgende adjuverende kemoterapi.

<b>Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen</b> (Stærk anbefaling for)	dalteparin enoxaparin tinzaparin
<b>Overvej</b> (Svag anbefaling for)	
<b>Anvend ikke rutinemæssigt</b> (Svag anbefaling imod)	argatroban
<b>Anvend ikke</b> (Stærk anbefaling imod)	

## 12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

### Patienter i høj risiko for VTE (aktiv cancer)

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Dalteparin	5000 IE + TED strømper	28 dage	5000 IE
Enoxaparin	40 mg+ TED strømper	28 dage	40 mg
Tinzaparin	4500 IE + TED strømper	28 dage	4500 IE

### Patienter i moderat risiko for VTE (ikke-cancer eller ikke-aktiv cancer)

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Dalteparin	2500 IE	5-7 dage	2500 IE
Enoxaparin	20 mg	5-7 dage	20 mg
Tinzaparin	3500 IE	5-7 dage	3500 IE

**Patienter som mobiliseres og opereres efter fast track kirurgi og medmindre** en af følgende risiko faktorer er tilstede: Alder >60 år, tidligere VTE, ikke radikal operation, metastaserende cancer sygdom med forventet efterfølgende adjuverende kemoterapi.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Dalteparin	5000 IE	<5 dage	5000 IE
Enoxaparin	40 mg	<5 dage	40 mg
Tinzaparin	4500 IE	<5 dage	4500 IE

### Patienter i lav risiko for VTE med hurtig mobilisering

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Dalteparin	2500 IE	<5 dage	2500 IE
Enoxaparin	20 mg	<5 dage	20 mg
Tinzaparin	3500 IE	<5 dage	3500 IE

### Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

## 13 Kriterier for igangsætning af behandling

Patienten der gennemgår parenkymkirurgiske indgreb i fuld bedøvelse skal opstarte tromboseprofylakse præoperativt, medmindre der findes kontraindikationer imod dette.

## 14 Monitorering af effekt og bivirkninger

De kirurgiske afdelinger bør registrere antallet for re-operation for blødning og tilfælde af VTE indenfor 30 dage postoperativt.

## 15 Kriterier for skift af behandling

Ved heparin induceret trombocytopeni (HIT) under LMWH behandling, skiftes til argatroban (specialistopgave).

## 16 Kriterier for seponering af behandling

Ved behandling med disse præparater er der risiko for blødning. Hvis patienten bløder under tromboseprofylaksen stoppes behandling straks.

### Behandling med antidot

Ved kritisk blødning under LMWH administration kan der anvendes protaminsulfat. Der er ingen kendt antidot til Argatroban.

## 17 Algoritme

Ikke relevant

## 18 Monitorering af lægemiddelforbruget

### Fordeling af patienter i de enkelte risikogrupper

Høj risiko	Moderat risiko	Lav Risiko	Moderat og høj risiko med HIT	Aktiv cancer eller operation for cancer	Andre cancer-patienter med høj risiko	Andre cancer-patienter med moderat risiko
10.000	10.000	17.300	300	10.000	1.000	1.000

### Efterlevelssmål

Alle patienter skal risikostratificeres og have tromboseprofylakse i henhold hertil, (100 %).

## 19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Baggrundsnotatet revurderes efter 3 år, med mindre der for inden offentliggøres data om effekten af "fast track surgery" på postoperative VTE. Nye lægemidler (fx NOAK på basis af nye studier inden for det parenkymkirurgiske speciale) inkluderes tidligere.

## 20 Bilagsoversigt

Bilag 1: Litteratursøgning og -udvælgelse

Bilag 2: Resultater på kritiske effektmål

## 21 Referencer

1. Cancer og venøs tromboemboli: Behandlingsvejledning. 2009 www.dsth.dk
2. Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al. Prevention of VTE in non-orthopedic surgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 ed: ACCP evidence based clinical practice guidelines. Chest 2012;141; 227-277.
3. Farge D, Deboureau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11: 56-70.
4. Streif M. The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines on the management of venous thromboembolism in cancer patients. Thromb. Res. 2010. 125 suppl 2. S128-s133.
5. Nice guidelines: Venous thromboembolism: reducing the risk: Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. January 2010. <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG92>
6. M. Mandala`, A. Falanga & F. Roila, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group\*. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology.2011. 22 (Supplement 6): vi85-vi92
7. Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse Norsk Selskap for Trombose og Hemostase - Per Olav Vandvik: MagicApp. [www.nsth.no](http://www.nsth.no) (22.2.2014).
8. Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and non-surgical patients for venous thromboembolic disease. Semin Hematol.2001;38(suppl 5):12-19.12-19.
9. Bahl V, Hu MH, Henke, PK et al. A Validation Study of a Retrospective Venous Thromboembolism Risk Scoring Method. Ann Surg 2010;251: 344-350
10. Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev 2003;CD001217.
11. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. Br J Surg 1995; 82:496-501.
12. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blindrandomized multicentre trial with venographic assessment.Br J Surg 1997; 84:1099-1103
13. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: Randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. Eur J Surg 1998;164:657-663.
14. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. N Eng J Med 2002;346(13):975-980.
15. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen P, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomised open-label study. Thrombosis and Haemostasis 2006;4:2384-90.
16. Kakkar V, Balibrea JL, Martinez-Gonsales J, et al. Extended prophylaxis with bemiparin for prevention of venous thromboembolism fter abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. Journal of thrombosis and haemostasis.

17. Ruben Balzarotti, Enrico Mariani, Otello Flamini, Salvatore Pucciarelli, Annibale Donini and Giancarlo Agnelli. A Randomized Study on 1-Week Versus 4-Week Prophylaxis for Venous Thromboembolism After Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg* 2014;259:665–669
18. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004318.

## 22 Fagudvalgets sammensætning

<p><b>Fagudvalgets sammensætning</b></p>	<p><b>Anna-Marie Bloch Münster</b>, ledende overlæge, Ph.d., <b>formand</b>, Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase samt Dansk Selskab for Klinisk Biokemi  <b>Ole Thorlacius-Ussing</b>, professor, overlæge dr. med, Region Nordjylland  <b>Lars Frost</b>, overlæge, dr. med. Ph.d., Region Midtjylland  <b>Palle Mark Christensen</b>, speciallæge i almen medicin, Ph.d., Region Syddanmark  <b>Gunnar Hagemann Jensen</b>, lektor, ledende overlæge Ph.d., Region Sjælland  <b>Walter Bjørn Nielsen</b>, overlæge, Ph.d., Region Hovedstaden  <b>Dorte Damgaard</b>, Afdelingslæge, afsnitsleder, Ph.d., Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase  <b>Axel Brandes</b>, klinisk lektor, overlæge dr.med., Dansk Cardiologisk Selskab  <b>Carsten Toftager Larsen</b>, overlæge Ph.d., Dansk Cardiologisk Selskab  <b>Henrik Prinds Rasmussen</b>, speciallæge i almen medicin, kvalitetskonsulent i DAK-E, DAK-E  <b>Peter Kampmann</b>, overlæge, Dansk Hæmatologisk Selskab  <b>Finn Ole Larsen</b>, overlæge, Ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Onkologi  <b>Hanne Krarup Christensen</b>, overlæge, Ph.d., Dansk Neurologisk Selskab  <b>Morten Schnack Rasmussen</b>, overlæge, Dansk Kirurgisk Selskab  <b>Inger Olsen Yderstræde</b>, farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse  <b>Ivan Brandslund</b>, professor, laboratoriefachef, dr. med., Dansk Selskab for Klinisk Biokemi  <b>Jakob Stensballe</b>, afdelingslæge, Ph.d., Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin  <b>Rune Pallesen</b>, speciallæge i almen medicin, inviteret af formanden  <b>Janne Unkerskov</b>, speciallæge i almen medicin, medicinkonsulent, Dansk Selskab for Almen Medicin  <b>Søren Paaske Johnsen</b>, cand.med., Ph.d., Dansk Epidemiologisk Selskab  <b>Steen E. Husted</b>, ledende overlæge, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi  <b>Jørn Dalgaard Nielsen</b>, overlæge dr. med., inviteret af formanden  <b>Berit Lassen</b>, speciallæge i almen medicin, inviteret af formanden</p>
<p><b>Evt. faglig ansvarlig arbejdsgruppe</b></p>	<p>Morten Schnack Rasmussen  Ole Thorlacius-Ussing  Inger Olsen Yderstræde  Jørn Dalgaard Nielsen  Finn Ole Larsen</p> <p>Review:  Jakob Stensballe</p> <p>Steen E. Husted</p>

## 23 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	Maj 2012	
2.0	September 2015	Planmæssig revurdering
2.1	Juni 2016	Afsnit 9 Lægemiddelhåndtering: Rettet tabellen Lægemiddeldosering så det fremgår, at det kun er <u>højrisikopatienter</u> , hvor dosis af dalteparin og enoxaparin skal gentages efter 12 timer. Rettet tekst så det fremgår, at det af hensyn til patientsikkerhed kan være hensigtsmæssigt at vælge kun ét LMWH.



## **Bilag 1: Litteratursøgning og - udvælgelse**

Der blev gennemført en litteratursøgning i Pubmed d. 10.3.2015 (ingen nedre tidsgrænse) ved anvendelse af nedenstående søgestreng, hvilket resulterede i 301 abstracts. Søgning i Cochrane resulterede ikke i identifikation af yderligere studier.

### **Søgestreng:**

laparotomy OR laparoscopy OR laparoscopic surgery OR general surgery or abdominal surgery  
OR bariatric surgery

AND

LMWH [MESH] OR dalteparin OR enoxaparin OR tinzaparin OR fondaparinux

AND

randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials  
[mh] OR

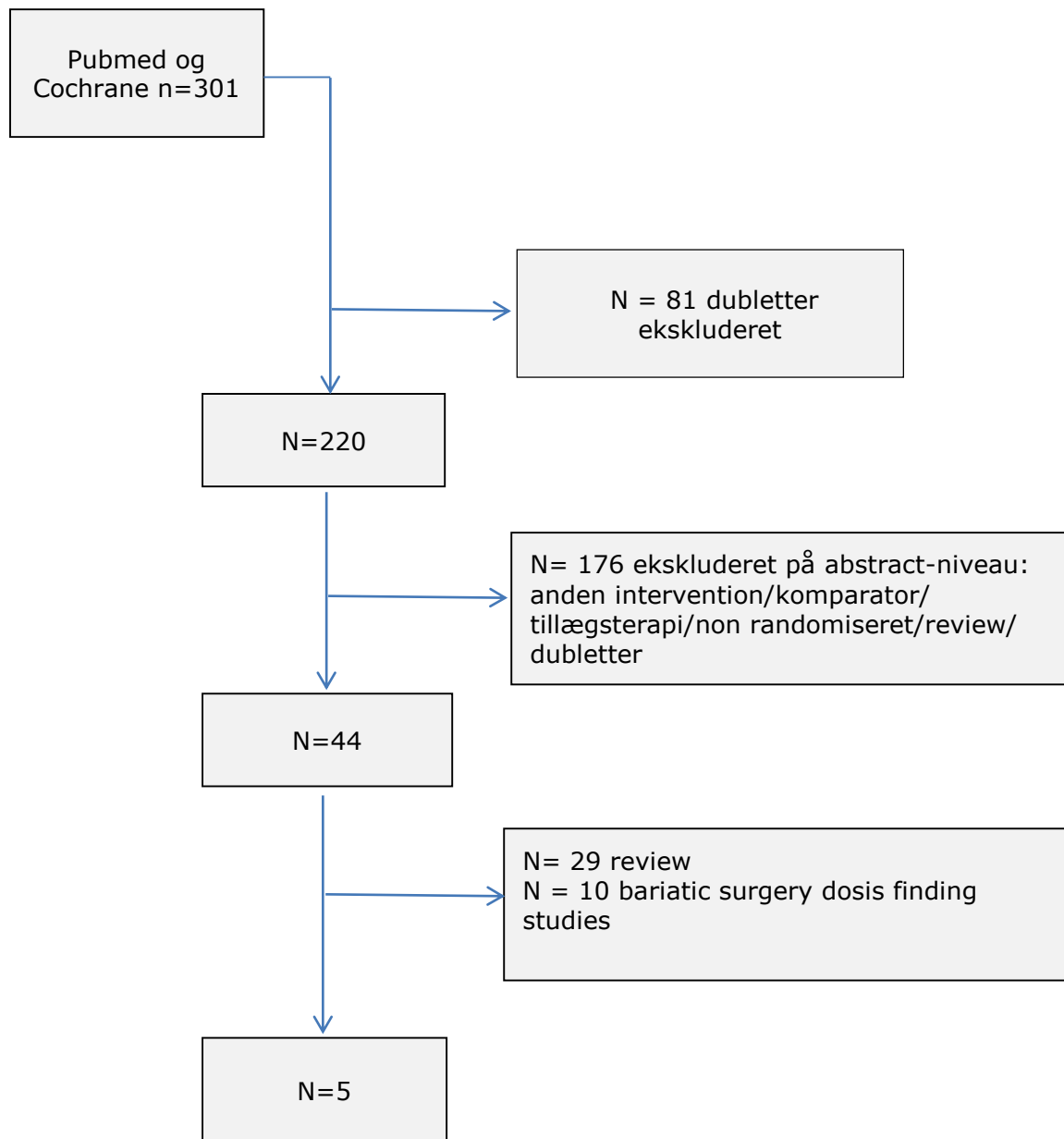
random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical  
trial [pt] OR

clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl\* [tw] OR doubl\* [tw] OR trebl\* [tw] OR  
tripl\* [tw])

AND (mask\* [tw] OR blind\* [tw])) OR (placebos [mh] OR placebo\* [tw] OR random\* [tw] OR  
research design [mh:noexp])

NOT (animals [mh] NOT human [mh])

Flow:



## Bilag 2: Resultater på kritiske effektmål

PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) sammenligning af randomiserede kliniske forsøg på indikationen tromboseprofylakse, mavetarm-kirurgiske patienter

Trial	N	Follow-up MDR	Intervention	Dosis (mg)	Comparator	Dosis (mg)	All-cause mortality RR * (CI95%)	VTE total RR * (CI95%)	ISTH major bleeds RR * (CI95%)
CANBESURE	626	3	Bemiparin	3500 IU	Placebo	-	<b>1,29</b> (0,47-3,53)	<b>0,64</b> (0,38-1,06)	<b>0,98</b> (0,17-5,64)
FAME	343	3	Dalteparian i 28 dage	5000 IU	Dalteparin i 7 dage	5000 IU	<b>1,5</b> (0,70-3,20)	<b>0,45</b> (0,24-0,85)	<b>0,25</b> (0,03-2,2)
ENOXACAN II	332	3	Enoxaparin i 25-31 dage	40	Placebo	-	<b>0,51</b> (0,14-1,82)	<b>0,40</b> (0,19-0,82)	<b>2,94</b> (0,44-19,75)
Lausen et al	118	1,5	Tinzaparin i 28 dage	3500 IU	Tinzaparin i 7 dage	3500 IU	-	<b>0,52</b> (0,15-1,80)	na
Vedonati et al	225	3	LMWH i 28 dage	Høj	LMWH i 7 dage		-	<b>0,91</b> (0,30 – 0,99)	na

ISTH = International Society of Thrombosis and Haemostasis

\* RR = Relative Risk, Rate Ratio, Hazard Ratio, eller Odds Ratio

Felter farvet grønt markere signifikant forskel til fordel for intervention, felter farvet gul markere signifikant forskel til fordel for comparator og hvide felter er uden signifikant forskel imellem intervention og comparator.