



Tromboseprofylakse hos patienter der skal opereres for kolorektal kræft

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

1. december 2012 (DCCG)

Administrativ godkendelse

5. november 2019 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. december 2019

INDEKSERING

trombose, profylaxe, kræftpatient

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	5
4. Referencer	7
5. Metode	9
6. Monitoreringsplan.....	9

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. **Lavmolekylært heparin + TED-strømper bør anvendes i forbindelse med elektiv og akut KRC kirurgi, medmindre der foreligger kontraindikationer (A).**
2. **Profylaksen initieres præoperativt og fortsætter til i alt 28 dage efter det kirurgiske indgreb (A).**

2. Introduktion

Abdominalkirurgi indebærer en veldokumenteret risiko for udvikling af postoperativ dyb venetrombose og/eller lungeemboli. Kirurgiske indgreb for cancersygdom er ofte mere ekstensive og medfører større traume, sammenlignet med operation for benign sygdom. Odds ratio for udvikling af VTE hos patienter, der opereres for cancer er 2,0 sammenlignet med patienter, der gennem går lignende kirurgi for benign sygdom (6). Denne retningslinje behandler tromboseprofylakse i forbindelse med kirurgi for kolorektalkræft.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Patienter der skal opereres for kolorektal kræft.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

1. Lavmolekylært heparin + TED-strømper bør anvendes i forbindelse med elektiv og akut KRC kirurgi, medmindre der foreligger kontraindikationer (A).

Litteratur og evidensgennemgang

Abdominalkirurgi indebærer en veldokumenteret risiko for udvikling af postoperativ dyb venetrombose og/eller lungeemboli. Metaanalyser af kontrollerede, randomiserede studier har vist, at denne risiko kan reduceres ved profylakse med subkutant administreret lavmolekylært heparin (LMWH) (1). LMWH er sikre med få blødningskomplikationer (2) – og skal kun doseres én gang dagligt (3). En yderligere reduktion af risikoen kan opnås ved samtidig anvendelse af TED-strømper (4), men TED-strømper alene er mindre effektive end andre regimer (5). TED-strømper bør undlades hos patienter med symptomer på perifer arteriel insufficiens.

Kirurgiske indgreb for cancersygdom er ofte mere ekstensive og medfører større traume, sammenlignet med operation for benign sygdom. Odds ratio for udvikling af VTE hos patienter, der opereres for cancer er 2,0 sammenlignet med patienter, der gennem går lignende kirurgi for benign sygdom (6). Der foreligger tre RCT om tromboseprofylakse ved kolorektalkirurgi, som sammen med kolorektalkirurgiske patienter fra 16 studier omfattende abdominalkirurgi, er vurderet i en metaanalyse (7). Det konkluderedes, at den optimale profylakse før kolorektalkirurgi er en kombination af TED-strømper med enten lavdosis heparin eller LMWH.

2. Profylaksen initieres præoperativt og fortsætter til i alt 28 dage efter det kirurgiske indgreb (A).

Litteratur og evidensgennemgang

Profylaksen bør startes præoperativt, idet langt hovedparten af den tilgængelige videnskabelige litteratur om tromboseprofylakse, der er foretaget i europæisk regi, initierer tromboseprofylaksen præoperativt med administration af LMWH ca. 2 timer før det kirurgiske indgreb. Prævalensen af DVT hos patienter henvist til kolorektal kirurgi viste, at knapt 8 % af patienterne havde ultralyds påvist DVT på henvisningstidspunktet (8). Efter indførelsen af rutinemæssig staging CT-scanning på alle ny henviste cancer patienter findes op til 10 % incidentelle lungeembolier (9). Disse ofte asymptomatiske tilfælde af VTE fundet før operation understøtter yderligere brugen af præoperativ initiering af profylaksen. Et svensk studie har vist, at en højere dosis af LMWH (dalteparin 5000 IE versus 2500 IE) medførte signifikant lavere incidens af VTE ved kirurgi for cancer uden en betydende samtidig øgning af blødningskomplikationerne (10) Tilsvarende er enoxaparin 40 mg dgl signifikant mere effektiv end 20 mg dgl. ved cancerkirurgi (11).

Der er beskrevet spinale blødningskomplikationer ved simultan anvendelse af neuroaksial blokade (NAB) og heparinprofylakse. Kausaliteten er aldrig bevist, og de fleste tilfælde er beskrevet ved fjernelse af epiduralkateteret, ved vanskelige indstik samt samtidig anvendelse af NSAID præparater. Ved anvendelse af lavdosis profylakse Fragmin 2500 IE, Innohep 3500 IE eller klexane 20 mg kan NAB udføres umiddelbart (12). Alternativt kan profylaksen startes aftenen inden indgrebet - eller ved at give første heparin-dosis efter epiduralkateteret er anlagt (13). Ved fjernelse af NAB gives LMWH indgift 2-4 timer senere.

Flere RCT har vist en mere sufficient profylakse, hvis LMWH-profylaksen forlænges til 28 dage postoperativt (14-17). En metaanalyse af disse studier styrker denne konklusion (18). Der er imidlertid praktiske og ikke mindst økonomiske aspekter forbundet med at anbefale en forlænget LMWHprofylakse, hvorfor langtidsprofylakse endnu ikke har vundet indpas. Imidlertid har RADS udvalget anbefalet brugen af forlænget TP og anbefalet at den nødvendige profylakse medgives patienten ved udskrivelsen (19).

Øvrige forhold

Det er endnu uafklaret, om de nye modaliteter omkring anæstesi, postoperativ smertelindring og "fast track surgery" reducerer incidensen af postoperativ tromboemboli. Det findes endnu ikke videnskabelige undersøgelser om effektiviteten og sikkerheden af de nye perorale antitrombotiske midler i forbindelse med abdominalkirurgi. Risikoen for tromboemboliske komplikationer er ikke mindre ved laparoskopisk kirurgi – snarere tværtimod – på grund af det øgede intraperitoneale tryk (20,21). Der mangler dog fortsat ordentlige randomiserede studier der omhandler brugen af TP ved laparoskopisk kirurgi med screeningsprocedure for VTE. Indtil disse undersøgelser foreligger, bør man fortsat bruge samme TP til ensartede procedurer, uanset om de udføres ved åben eller laparoskopisk kirurgi. Antikoagulationsbehandling udgør en udfordring omkring det operative indgreb, idet risikoen for blødning ved opretholdelse af behandlingen skal afvejes mod risikoen for tromboemboliske komplikationer ved seponering. Der henvises til PRAB rapporten udarbejdet af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (12).

Patientværdier og – præferencer

Patientværdier og-præferencer mht. tromboseprofylakse er ikke undersøgt i denne retningslinje.

Rationale

Anbefalingerne er resultatet af gennemgang af tilgængelig litteratur med høj evidensgrad.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

4. Referencer

- 1) Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmüller A, Decousus H. Metaanalysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* . 2001; 88 (7): 913 - 930.
- 2) Kakkar, V. V., et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet* 1993; 341: 259-65.
- 3) Enoxacan Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomised multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84:1099-103.
- 4) Oster, G., R. L. Tuden, and G. A. Colditz. Prevention of venous thromboembolism after general surgery. Cost-effectiveness analysis of alternative approaches to prophylaxis. *Am J Med* 1987: 889-99.
- 5) Persson, A. V., R. J. Davis, and J. L. Villavicencio. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Surg Clin North Am* 1991; 71: 1195-209.
- 6) Rickles FR, Levine MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *ActaHaematol*. 2001; 106: 6-12.
- 7) Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001217.
- 8) Stender MT, Nielsen TS, Frokjaer JB, Larsen TB, Lundbye-Christensen S, Thorlacius-Ussing O. High preoperative prevalence of deep venous thrombosis in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2007;94:1100-3.8
- 9) Dentali F, Ageno W, Becattini C et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2010 Jun;125(6):518-22.
- 10) [Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, Frisell J, Hallbook T, Hedberg M et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995;82:496-501).
- 11) Wiig JN, Solhaug JH, Bilberg T, Bjerkeset T, Edwin B, Gruner OP et al. Prophylaxis of venographically diagnosed deep vein thrombosis in gastrointestinal surgery. Multicentre trials 20 mg and 40 mg enoxaparin versus dextran. *Eur J Surg* 1995;161:663-8).
- 12) Retningslinjer for perioperativ regulering af antitrombotisk behandling. 2011. www.DTSH.dk
- 13) Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S-453S.
- 14) Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al; ENOXACAN II Investigators . Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer . *N Engl J Med*. 2002; 346 (13): 975 - 980.
- 15) Lausen I, Jensen R, Jørgensen LN, Rasmussen MS, Lyng KM, Andersen M, Raaschou, Wille-Jørgensen P. 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

- 16) 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; 4 (11): 2384 - 2390 .
- 17) Kakkar VV, Balibrea JL, Martínez-González J, Prandoni P; CANBESURE Study Group . Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study . J Thromb Haemost . 2010; 8 (6): 1223 - 1229 .
- 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;(1): CD004318.
- 19) Behandvejledning for tromboseprofylakse til parenchymkirurgiske patienter.
www.regioner.dk/sundhed/medicin/RADS/behandlingsvejledninger.
- 20) Beebe DS, McMavin MP, Crain JM, et al. Evidence of venous stasis after abdominal insufflation for laparoscopic cholecystectomy. Surg Gynecol Obst 1993; 176: 443-7
- 21) Guidelines for deep venous thrombosis prophylaxis during laparoscopic surgery. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) Guidelines Committee. Surg Endosc. 2007 Jun;21(6):1007-9. Epub 2007 Apr 5

5. Metode

Denne version af retningslinjen har haft fokus på omlægning til den nye fælles DMCG-skabelon. Der er i denne forbindelse ikke foretaget opdaterende søgning eller ændring i indhold af retningslinjen i øvrigt.

Litteratursøgning

I denne omgang er der søgt ad hoc efter litteratur i PubMed og Cochrane Library. Der er desuden søgt i eksisterende retningslinjer fra andre selskaber.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af forfatteren

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af forfatteren og godkendt af kirurgisk arbejdsgruppe (se nedenstående).

Interessentinvolvering

Patienter og andre ikke lægefaglige personer har ikke været involveret i udarbejdelsen af denne retningslinje.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er godkendt af DCCG's kirurgiske arbejdsgruppe som er en lægefaglig, videnskabeligt understøttende arbejdsgruppe med reference til DCCG's bestyrelse i henhold til DCCG's vedtægter.

Forfattere

- Morten Schnack Rasmussen, overlæge, Kirurgisk Afdeling K, Bispebjerg Hospital

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Der er ikke planlagt monitorering af ovenstående anbefalinger.