

Hälsa- och sjukvårdsförvaltningen
Avdelning Kunskapsutveckling
Kunskapsstyrning och -stöd
Metodrådet Stockholm-Gotland
<http://vardgivarguiden.se/hta>

HTA-YTTRANDE
2021-04-13



Yttrande från Metodrådet, HTA 2021:61

Yttranden skrivs när det samlade vetenskapliga underlaget är otillräckligt för en fullständig HTA-rapport med evidensgradering eller för att sammanfatta befintliga systematiska översikter ur ett regionalt perspektiv.

Anestesiformer och tidsramar vid akut operation för höftfraktur hos patienter med blodförtunnande behandling

Är det bättre, ur ett säkerhetsperspektiv, att patienter med antikoagulantibehandling inför akut operation för höftfraktur opereras <24 timmar – vid behov i generell anestesi om regional bedövning är kontraindicerat – eller är det bättre att vänta >24 timmar?

Utifrån denna komplexa fråga specificerades följande två delfrågor:

Frågeställningar

Frågeställning 1

Är regional anestesi (RA) och generell anestesi (GA) likvärdiga som anestesiformer för höftfrakturpatienter ur ett patientsäkerhetsperspektiv?

Frågeställning 2

Medför det ökad risk för perioperativa komplikationer inklusive blödningskomplikationer och ökad mortalitet att operera patienter med höftfraktur som behandlas med antikoagulantia (Waran, NOAK–[apixaban/rivaroxaban/edoxaban] respektive dabigatran) eller trombocythämmare som clopidogrel/ticagrelor/prasugrel (andra än lågdos acetylsalicylsyra) <24 timmar från ankomst till sjukhus jämfört med att vänta >24 timmar?

Frågeställare

Frågan ställdes av Sari Ponzer, ordförande i dåvarande Specialitetsrådet i ortopedi motsvarande nuvarande Regionalt programområde rörelseorganens sjukdomar i Sjukvårdsregion Stockholm – Gotland.

Region Stockholm
Hälsa- och sjukvårdsförvaltningen
Box 6909
102 39 Stockholm

Telefon: 08-123 132 00
E-post: registrator.hsf@sll.se

Säte: Stockholm
Org.nr: 232100-0016
www.sll.se

Besök oss: Lindhagensgatan 98.

Slutsatser

Det saknas vetenskapligt underlag för att avgöra i vilka situationer det är bättre med tidigare operation av höftfraktur i generell anestesi för personer med blodförtunnande behandling och i vilka situationer det är bättre att vänta längre för att kunna anlägga spinalanestesi. Flera avvägningar behöver balanseras utifrån varje patients unika situation. Baserat på utfall i observationsstudier anses operation av höftfraktur <24 timmar vara förenat med lägre risk för postoperativa komplikationer. Tidsrekommendationen just <24 timmar har ifrågasatts då andra observationsstudier indikerar att tidsgränsen bör vara mellan 36 och 48 timmar innan komplikationsrisken anses öka.

Patienter med höftfraktur är en heterogen grupp med stor variation i ålder och komorbiditet. Enligt en aktuell systematisk översikt av observationsstudier kan ett icke optimalt preoperativt status medföra ökade perioperativa risker för patienterna. Exempel på riskfaktorer är ej optimalt behandlade hjärt-kärlsjukdomar eller metabola tillstånd som diabetes, rubbad vätskebalans eller anemi.

Patienternas övriga medicinska förhållanden kan därför nödvändiggöra preoperativa diagnostiska bedömningar, utredningar och behandlingar för att optimera deras allmäntillstånd inför operation. Sådana åtgärder ställer stora krav på sjukvårdsorganisationen.

Ingen säker skillnad i 30-dagarsmortalitet har påvisats beroende på anestesiform. Regional anestesi, vanligen spinalbedövning, och generell anestesi bedöms vara likvärdiga ur patientsäkerhetssynpunkt. Möjligen kan spinalanestesi ge ett något bättre utfall som kortare vårdtid på sjukhus och färre komplikationer. Spinalbedövning kan därför även fortsättningsvis anses vara förstahandsval, förutsatt att inga kontraindikationer finns för anestesiemetoden.

Antikoagulantibehandling – av olika farmakologisk typ och med olika indikationer – är vanligt hos höftfrakturpatienter. Med få undantag saknas studier om risken för blödningskomplikationer vid operationsstart <24 timmar för patienter med antikoagulantia-behandling. Nuvarande empiriska rekommendationer för handläggning av patienter som behandlas med de nyare läkemedlen bygger främst på farmakokinetiska data och beprövad klinisk erfarenhet. Behandling med de nyare antikoagulantia, kan kräva att operationsstarten senareläggs –> 24 timmar efter ankomst till sjukhus – till dess att den blodförtunnande effekten avtagit till en nivå som möjliggör operation. Generell anestesi kan möjliggöra tidigare operation för dessa patienter än spinalbedövning (på grund av risk för spinalt hematom).

Bakgrund

Risken för dödsfall och ökad sjuklighet i samband med operation av höftfraktur ökar med stigande ålder, vid samtidig förekomst av komplicerande sjukdomar (komorbiditet), och för patienter av manligt kön (1, 2). Kortast möjliga tid till påbörjad operation anses minska risken för komplikationer, förbättra prognosen, påskynda patienternas återhämtning och minimera risken för att patienten dör (3).

Höftfraktur är en vanlig orsak till akut kirurgi. Fler kvinnor än män drabbas. De flesta är över 65 år och har flera kroniska sjukdomar. Hjärt-kärl-, neurologiska, njursjukdom och nedsatt kognitiv funktion utgör riskfaktorer för perioperativa komplikationer. Andra riskfaktorer är undernäring, osteoporos, anemi och metabola tillstånd eller en ökad infektionskänslighet. Patientgruppen är således mycket heterogen vilket medför stor variation i den perioperativa handläggningen.

Inför operationsstart behöver patienternas allmänna hälsotillstånd undersökas, bedömas och vid behov optimeras. Den preoperativa perioden bör vara så kort som möjligt. Risken minskar då för komplikationer som kan relateras till smärta, långvarigt sängliggande och att patienten vårdas i en okänd miljö.

En omfattande preoperativ handläggning kan dock ta tid och fördröja operationsstarten. Behovet av snabb preoperativ utredning och behandling för att optimera patienterna kan därför medföra stora krav på samordning av insatser i flera delar av sjukvårdsorganisationen.

Organisatoriska orsaker kan fördröja operationsstarten: Ett skäl är otillräckligt operationsutrymme. Ett annat är frånvaro av adekvat kompetens i tjänst (på obekvämt arbetstid) för den preoperativa bedömningen och/eller för att utföra operationen.

En särskild utmaning gäller att bedöma, optimera och operera patienter som behandlas med någon form av blodförtunnande läkemedel (antikoagulantia). Utmaningarna gäller att säkerställa att operationen kan genomföras med minimal risk för blödningar perioperativt såväl ur ett anesthesiologiskt som ett ortopedkirurgiskt perspektiv.

Olika antikoagulantia skiljer sig åt såväl farmakokinetiskt (vad gäller upptag och omsättning i kroppen) som farmakodynamiskt (vad gäller verkningsmekanismer). Även indikationen för antikoagulantibehandling skiljer sig åt mellan individer. Det medför olika risker med att tillfälligt avbryta behandlingen liksom olika behov av att återuppta den. Därför behöver den preoperativa bedömningen och optimeringen vara individuell för varje patient, varje specifik typ av antikoagulantia och varje specifikt tillstånd som föranlett antikoagulantibehandling - exempelvis förmaksflimmer, stroke, mekaniska hjärtklaffproteser eller förekomst av stent. Traditionellt används i Sverige i första hand spinalbedövning som regional anestesi vid operation av höftfraktur då spinalanestesi bedöms i vissa fall medföra mindre risker för patienten jämfört med generell anestesi. Antikoagulantibehandling kan däremot medföra att ingreppet inte kan göras i spinalanestesi på grund av en ökad risk för allvarliga blödningskomplikationer som spinalt hematom.

Det finns också en ökad risk för perioperativ blödning i fraktur- och operationsområdet. Öppen reposition av trochantär - och subtrochantär fraktur ökar sannolikt risken för blödning jämfört med sluten reposition i samband med frakturfixation. Dessa frakturer har också större risk för blödning i väntan på operation jämfört med frakturer i lårbenshalsen där ledkapsel har tamponerande effekt på blödning. Höftprotesoperation av lårbenshalsfraktur medför ökad blödningsrisk jämfört med perkutana metoder för fixation av fraktur.

För att tydliggöra vikten av tidig operation av patienter med höftfraktur för deras prognos har många sjukvårdssystem satt upp kvalitetsmål. Socialstyrelsen angav 2003 att höftfrakturpatienter bör opereras inom 24 timmar (4). I sjukhusavtalen i Region Stockholm

specificeras dessutom, för att kvalitetsersättning ska utgå, att 75 % av alla patienter med höftfraktur skall opereras <24 timmar från ankomst till sjukhus. I takt med att allt fler patienter behandlas med blodförtunnande läkemedel, och att allt fler sådana läkemedel har tillkommit, har det blivit allt svårare att förbereda och operera patienter inom den tidsgränsen. På vissa håll har man valt att byta från rutinen med spinalanestesi till operation av höftfraktur hos patienter med blodförtunnande behandling i generell anestesi, eftersom det går att göra tidigare i förloppet än spinalanestesi. Denna utveckling ledde till att följande fråga väcktes och riktades till Metodrådet Stockholm-Gotland:

Är det bättre, ur ett säkerhetsperspektiv, att patienter med antikoagulantibehandling inför akut operation för höftfraktur opereras <24 timmar – vid behov i generell anestesi om regional bedövning är kontraindicerat – eller är det bättre att vänta >24 timmar?
Denna komplexa fråga specificerades i följande två delfrågor:

Frågeställningar

Frågeställning 1

Är regional anestesi (RA) och generell anestesi (GA) likvärdiga som anestesiformer för höftfrakturpatienter ur ett patientsäkerhetsperspektiv?

Frågeställning 2

Medför det ökad risk för perioperativa komplikationer inklusive blödningskomplikationer och mortalitet att operera patienter med höftfraktur som behandlas med antikoagulantia (Waran, NOAK–[apixaban/rivaroxaban/edoxaban] respektive dabigatran) eller trombocythämmare som clopidogrel/ticagrelor/prasugrel (andra än lågdos acetylsalicylsyra) <24 timmar från ankomst till sjukhus jämfört med att vänta > 24 timmar?

Genomgång av aktuellt kunskapsläge

I samråd med det tidigare Specialitetsrådet för ortopedi bildades en HTA-grupp med två anesthesiologer och en ortopedkirurg, alla med särskilt intresse för ämnesområdet. Gruppen har arbetat, tillsammans med representanter för Metodrådet, vid fysiska möten och har däremellan granskat identifierade studier och utkast till denna rapport. Slutversionen har godkänts av alla efter genomläsning och korrespondens via e-post.

Litteratursökningar har genomförts vid tre tillfällen (mars 2019, maj 2019 och september 2020) och identifierade nio potentiellt relevanta systematiska översikter, samt, därutöver, 65 originalstudier. Relevanta artiklar har även identifierats via genomgång av referenslistor. Publikationerna har granskats av HTA-gruppen enligt metodik och mallar från SBU.

Operationsstart <24 timmar

I en systematisk översikt från 2009 omfattande 52 observationsstudier och totalt drygt 290 000 patienter med höftfraktur utvärderade Kahn et al. (5) betydelsen av komorbiditet för tiden till operationsstart. Tjugofem observationsstudier med 282 470 patienter utgjorde underlaget för utvärdering av påverkan av olika konfounding factors. Ingen randomiserad studie identifierades. Författarna konkluderade att tidig operationsstart var associerad med kortare sjukhusvård. Studierna redovisade olika resultat för mortalitet och morbiditet som antingen ökad eller var oförändrad efter fördröjd operationsstart. Ingen studie rapporterade någon nackdel av tidig kirurgi. En fördröjning av operationsstarten var fördelaktig om det

fanns indikation för att preoperativt behandla och fysiologiskt stabilisera patienten och därmed förbättra patientens förutsättningar för operationen. Författarna diskuterar den stress och smärta som höftfrakturen ger och konkluderar av det skälet och om m inget behov fanns för att preoperativt optimera patienten skulle operationen påbörjas så snart som möjligt efter ankomsten till sjukhuset.

Höftfrakturen orsakar stark smärta. Patienten immobiliseras och blir sängbunden i väntan på operation. Smärtan kan vara svårbehandlad (6). Inte sällan är därför smärtlindringen otillräcklig. Smärta, effekten av potenta smärtstillande läkemedel, och vistelse i en okänd miljö medför risk för kognitiv svikt och förvirring (delirium). Operationsstart snarast möjligt minskar tiden som patienten kan behöva utstå svår smärta. Med kort preoperativ tidsperiod minskar risken för komplikationer relaterade till hjärta och kärl, lungor, trycksår, infektioner, kognitiv svikt, smärta, obehag och förvirring (7).

En retrospektiv genomgång av prospektivt insamlade data för 2056 akut höftopererade patienter visade att operationsstart <24 timmar jämfört med operationsstart > 36 timmar från ankomst till sjukhus var förenat med lägre sjukhusmortalitet (dödsfall under sjukhusvistelsen) (8) i. Operationsstart <12 timmar var associerad med en än lägre sjukhusmortalitet.

En retrospektiv kohortstudie omfattande 42 230 patienter som opererats akut för höftfraktur fann att mortaliteten inom 30 dagar var 7% (9). Risken för en högre 30-dagarsmortalitet och fler perioperativa komplikationer ökade om operationsstarten var >24 timmar.

Özturk et al. publicerade 2019 en artikel om patienternas komorbiditet påverkade sambandet mellan fördröjning av operationsstart och mortalitet (10). Totalt studerades 36 552 patienter som var identifierade i den danska nationella databasen över höftfrakturer. Hos patienter med låg eller måttlig komorbiditet och en operationsstart <24 timmar noterade författarna en lägre 30-dagars mortalitet jämfört med en operationsstart >24 timmar. Hos patienter med hög komorbiditet kunde däremot ingen association påvisas mellan fördröjd operationsstart och högre 30 dagars mortalitet.

Tidsgränsen för operationsstart inom just 24 timmar har däremot ifrågasatts i observationsstudier (11–15). En sammantagen konklusion baserad på de publikationerna är att en ökad mortalitet kunde påvisas först om operationsstarten var fördröjd till efter tidsperioden 36–48 timmar räknat från att patienten inkommit akut till sjukhuset.

Sammanfattning av kunskapsläget gällande operationsstart <24 timmar

Målsättningen med en kort preoperativ tidsperiod är att minimera mortalitetsrisken och risken för perioperativa komplikationer.

Resultaten i tillgängliga observationsstudier är inte entydiga angående morbiditet och mortalitet i relation till operationsstart <24 timmar.

Inga randomiserade kontrollerade studier identifierades och ingen studie redogjorde för negativa resultat av kort tid till operationsstart.

Antikoagulantibehandling inför akut höftfrakturopoperation

Många höftfrakturpatienter behandlas med läkemedel, inklusive olika typer av antikoagulantia. Hit hör trombocythämmare, warfarin och NOAK (Non-vitamin K Orala Anti Koagulantia).

I gruppen trombocythämmare är lågdosbehandling med acetylsalicylsyrepreparat här exkluderad eftersom sådan behandling inte är ett hinder för regional anestesi eller operation. Övriga koagulationshämmande preparat har skilda farmakologiska egenskaper, där den blodförtunnande effekten kan avta olika snabbt och kan reverseras i olika grad. Dessa läkemedel kan vid spinalanestesi öka risken för blödning i spinalkanalen och vid operation öka risken för blödning i operationsområdet. Kvarstående effekter av antikoagulantia-behandling kan därmed avsevärt komplicera bedömningen av dessa patienter och göra det nödvändigt att invänta att läkemedelseffekten avtar och koagulationsförmågan normaliseras. Den preoperativa handläggningen kan därmed försena operationsstarten.

Av det totala antalet patienter som opererades för höftfraktur i Region Stockholm år 2019 behandlades 66,2% (2191/3312) med någon form av antikoagulantia (se Tabell 1), varav andelen som behandlas med vitamin-K antagonister var 6,2 %. I Tabell 2 redovisas den procentuella fördelningen i patientgruppen som behandlas med någon av trombocyt-hämmarna acetylsalicylsyra, klopidogrel, ticagrelor, dipyridamol, cilostatazol eller prasugrel. Vanligast förekommande läkemedelsbehandling är med lågdos acetylsalicylsyra 26,6% (880/1089 patienter) och klopidogrel hos 5,4% (180/1089) av patienterna.

Behandling med övriga trombocythämmare; tikagrelor, diopyridamol, cilostaazol samt prasugrel används för 2,7 % (29/1089) av patienterna. Behandling med direkt trombin-hämmande läkemedel (= dabigatran) används hos 1,9 % (41/2191) och antikoagulantia-behandling med direktverkande faktor X-hämmande preparat (= rivaroxaban, apixaban samt edoxaban) förekommer hos 25,8 % (855/2191) av patienterna.

För patienter som behandlas med trombocythämmare eller NOAK, kan en kvarstående effekt av läkemedlen innebära att operationsstarten kan behöva fördröjas.

Av totala antalet patienter (n=3312) behandlades $29+41+855=925$ patienter (28%) med läkemedel som potentiellt påverkar koagulationen så att operationsstarten kan behöva fördröjas.

Diagnos	B01AA Vitamin K antagonister	B01AC Trombocyt aggregations hämmande	B01AE Direkt Trombinhä mmande	B01AF Direktverkande faktor xa hämmare	Totalt antal individer med blodförtunnande läkemedel	Totalt antal individer med höftfraktur
S7200 Kollumfraktur, sluten	104	544	22	436	1 106	1 577
S7201 Kollumfraktur, öppen	1				1	219
S7210 Pertrokantär fraktur, sluten	71	395	15	303	784	1 112
S7211 Pertrokantär fraktur, öppen		1			1	2
S7220 Subtrokantär fraktur, sluten	25	93	3	78	199	255
S7230 Fraktur på femurskäftet, sluten	5	55	1	37	98	140
S7231 Fraktur på femurskäftet, öppen		1		1	2	7
Totalt	206	1 089	41	855	2 191	3 312
Andel individer med blodförtunnandeläkemedel av alla patienter med höftfraktur	6,2%	32,9%	1,2%	25,8%	66,2%	

Tabell 1: Antal individer per blodförtunnandeläkemedel och diagnoskod i Region Stockholm 2019 inom somatisk specialistvård [GUPS, HSF, Region Stockholm]

ATC	Unika individer	Andel individer med trombocyttaggregationshämmande av alla patienter med höftfraktur
B01AC06 Acetylsalicy	880	26,6%
B01AC04 Klopidogrel	180	5,4%
B01AC24 Tikagrelor	14	0,4%
B01AC07 Dipyridamol	12	0,4%
B01AC23 Cilostazol	2	0,1%
B01AC22 Prasugrel	1	0,0%
Totalt	1 089	32,9%

Tabell 2: Andel individer per typ av trombocyttaggregationshämmande av alla patienter med höftfraktur [GUPS, HSF, Region Stockholm]

Hos patienterna som inkommer till sjukhuset med en höftfraktur och som behandlas med någon form av antikoagulantia behövs en komplicerad sammanvägning av flera bedömningar: problematiken kring kvarstående effekt, möjlighet att reversera effekten, läkemedelsbehandlings effekt på när operationen kan påbörjas utan ökade risker för bland annat blödningskomplikationer perioperativt, och val av optimal anestesilogisk handläggning.

När höftfrakturpatienten behandlas med något av de blodförtunnande läkemedlen inkluderar den preoperativa utvärderingen en samlad bedömning av riskerna med anestesi och/eller operation vid ökad blödningsbenägenhet ställt mot riskerna med att operationen fördröjs. För att klarlägga kunskapsläget bildades en HTA-grupp som sökte svar på följande två frågor som strukturerades enligt PICO-formatet (Patients, Intervention, Control, Outcomes) för HTA.

Frågeställningar för metodutvärdering

Arbetsgruppen formulerade två frågeställningar, som sedan specificerades enligt PICO-formatet.

HTA-gruppen granskade också en observationsstudie, baserad på data från Svenskt PeriOperativt Register (SPOR) (1), då den speglar aktuell klinisk praxis i Sverige.

Frågeställning 1

Är regional anestesi och generell anestesi likvärdiga för höftfrakturpatienter ur patientsäkerhetsperspektiv?

PICO 1

Patientpopulation

Personer med höftfraktur som ska opereras

Intervention

Generell anestesi

Control

Regional anestesi

Outcomes

Perioperativa komplikationer – hjärta/kärl, lungor (pneumoni, aspiration); njurfunktion; kognitiv funktion/delirium; infektion

Slutenvårdstid; AVLOS (average length of stay)

Återgång till tidigare boendeform

Mortalitet

En litteratursökning i databasen PubMed 2019-03-04 av Metodrådets informationsspecialist identifierade två aktuella systematiska översikter (16, 17) som relevanta för frågan. Publikationen granskades av HTA-gruppen enligt metodik och mall (18) från SBU¹. Observationsstudien av Gremillet et al. (1) lästes också av HTA-gruppen.

I publikationen av Van Waesberghe J et al (17) jämförs utfallet mellan patienter opererade för höftfraktur i regional anestesi (RA, spinalbedövning) och generell anestesi (GA). Primära utfallsmått var 30-dagars mortalitet, mortalitet under vårdtiden på sjukhuset och vårdtid på sjukhus. Den systematiska översikten bygger på litteratursökning i relevanta databaser för artiklar publicerade under perioden januari 2010 till november 2016 samt sökning i referenslistor och Google scholar. Tjugo retrospektiva observationsstudier samt tre RCT inkluderades. Totalt antal patienter var 413 999 varav de tre randomiserade studierna omfattade totalt 637 patienter. En studie dominerar utfallet i metaanalyserna genom det stora antalet ingående patienter. HTA-gruppen konstaterar att sökning och dataextraktion inte varit optimal. Uppgift saknas om intressekonflikter i respektive ingående studier. Risk för publikationsbias redovisas ej. Vidare noteras att inkluderade studier tycks skilja sig från svensk klinisk praxis då >50 % av fall opererats i GA; motsvarande siffra i Sverige är <20 %.

¹ Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Vår metod. Stockholm, SBU, tillgängligt via: <https://www.sbu.se/sv/var-metod/>

*OR= odds ratio

**MD=mean difference

Den systematiska översikten medger inte att man kan klarlägga orsakssamband utan redovisar korrelationer. Resultaten i analysen behöver därför tolkas med försiktighet.

Med reservation för dessa svagheter bedömer HTA-gruppen att den systematiska översikten visar en lägre mortalitet under sjukhus tiden i patientgruppen som opererats med RA jämfört med gruppen som opererats i GA (OR*, 0,85; 95% konfidensintervall, KI, 0,76–0,95). Patienterna i RA-gruppen hade vid jämförelse med GA-gruppen en kortare vårdtid (1/4 dygn) (MD** -0,26; 95 % KI -0,36 till -0,17).

Ingen skillnad mellan RA- och GA-grupperna påvisades vad gäller risk för död inom 30 dagar postoperativt (OR, 0,99; 95 % KI 0,94–1,04).

Författarna noterade metodologiska svårigheter för den jämförelsen varför resultatet måste tolkas med stor försiktighet.

För utfallsmåtten pneumoni samt lungemboli påvisades ingen skillnad mellan de två anestesiformerna. I RA-gruppen noterades allmän respiratorisk svikt vara lägre jämfört med utfallet i GA-gruppen (OR 0,50; 95 % KI 0,28–0,87).

Metaanalysen visade en lägre förekomst av hjärtinfarkt i RA gruppen (OR, 0,90, 95% KI, 0,82–0,99). I samtliga enskilda studier i den systematiska översikten var förekomsten av postoperativ hjärtinfarkt däremot lika i RA respektive GA grupperna. Utfallet i de retrospektiva studierna visade en skillnad i förekomst av hjärtinfarkt. I de randomiserade studierna däremot påvisades ingen skillnad för utfallet gällande hjärtinfarkt. Skillnaden i utfall skulle kunna betingas av otillräckligt antal patienter i de randomiserade studierna för att påvisa en skillnad.

Uppgifter saknas om förekomsten av andra utfallsmått som postoperativ njursvikt; kognitiv svikt/delirium; infektion eller återgång till tidigare boendeform.

År 2018 publicerade O'Donnell CM et al. (16) en systematisk översikt och metaanalys jämförande regional anestesi och generell anestesi i 9 RCT och 23 observationsstudier omfattande totalt 202 000 patienter. I underlaget var 18 publikationer desamma som i Waesbergh. I översikten av O'Donnell ingick även utvärdering av delirium och njursvikt. Studieprotokollet registrerades i PROSPERO och utvärderingen gjordes enligt principerna i PRISMA. Översikten bygger på litteratursökning i relevanta databaser och för artiklar från perioden januari 2000 till juli 2017 samt sökning i referenslistor i tidigare studier och översiktsartiklar. Risk för bias bedömdes enligt Cochranes metodik.

Utfallsmått var 30 dagars mortalitet, akut hjärtinfarkt, delirium, vårdtid på sjukhus, pneumoni, akut njursvikt. Kvaliteten för varje utfall graderades enligt GRADE. Mjukvaruprogrammet Revman användes för metaanalysen: Heterogeniteten beräknades med I^2 .

För de randomiserade studierna bedömdes risken vara låg för selektions-, attrition- och reporting bias. Det fanns brister beträffande allocation concealment, som inte redovisades i hälften av de randomiserade publikationerna. Risken för performance och detection bias var hög beroende på bristande blindning av patienter eller personal.

I alla observationsstudier bedömdes risken som stor för påverkan av confounding factors. Selection bias var hög eller oklar i 10 av dessa 18 studier. Beroende på icke standardiserat sätt att rapportera utfall bedömdes risken för bias som oklar eller hög. Därför var det också svårt att jämföra resultaten. De behöver därför tolkas med försiktighet.

Ingen signifikant skillnad påvisades mellan grupperna gällande 30-dagars mortalitet, OR 1,15; 95% KI, 1,01–1,3, I² 87% (200 464 patienter) perioperativ pneumoni OR 1,10; 95% KI 0,93–1,30; I² 43%; (65 011 patienter) hjärtinfarkt OR 0,96; 95% KI 0,88–1,05; I² 0% (64 904 patienter) delirium OR 1,07; 95% KI 0,72–1,58; I² 93% (19 923 patienter) eller njursvikt OR 0,94; 95% KI 0,54–1,64; I² 0% (27 873 patienter).

En marginell men statistisk signifikant kortare vårdtid noterades för RA gruppen (standardiserad medelvärdeskillnad 0,03 dagar; 95 % KI - 0,05 - 0,02; I² 0 % (78 711 patienter)).

En observationsstudie (1), baserad på data från Svenskt PeriOperativt Register (SPOR) beträffande 13 649 patienter >50 år som opererats akut för höftfraktur och som rapporterats till SPOR under åren 2016 och 2017, speglar aktuell klinisk praxis i Sverige. Studien visar en 30-dagarsmortalitet (primärt utfallsmått) på 7,7 %, utan statistiskt signifikant skillnad mellan patientgrupper med olika anestesilogisk handläggning: regional anestesi 7,8 % (RA, n= 11 257 patienter, 82 %) respektive generell anestesi 7,7 % (GA, n=2 190, 16 %). För utvärderingen av 30-dagarsmortalitet inkluderades ålder, kön, ASA klass, frakturtyp och väntan på operation. Majoriteten av patienterna opererades inom 24 timmar. För 202 patienter (1,5%) användes en kombination av GA- och RA-teknikerna; mortaliteten för den kombinerade anestesitekniken efter 30 dagar var 7,4 %.

Mortaliteten var högre bland äldre patienter, bland dem med högre ASA-klass, med pertrochantär fraktur samt hos män. HTA-gruppen noterar att analysen är en retrospektiv registerstudie. Graden av bortfall kan inte bedömas eftersom endast individer med kompletta registerdata i SPOR är inkluderade i studiepopulationen.

Det finns risk för selektionsbias i denna typ av observationell registerstudie. Det kan därför inte uteslutas att det finns skillnader mellan patienter som opererats för sin höftfraktur med RA respektive GA. I SPOR finns inte data om varför vissa patienter opererades i GA. Detaljerad information om protokoll över genomförd anestesi eller vilka läkemedel som använts framgår inte i registret; inte heller hur eventuella avvikelser i anestesiförloppet handlagts. Registret innehåller således inte detaljerade uppgifter för noggrannare analys av det postoperativa förloppet gällande orsakssamband mellan anestesiform och förekomst av förvirring, smärta eller illamående.

Vilka patienter som behandlas med antikoagulantia i någon form registreras inte heller.

Sammanfattning av svar på fråga 1

Sammantaget visar publikationerna att ingen skillnad, alternativt marginell fördel för RA, kunde påvisas beroende på anestesiform för 30-dagarsmortalitet eller förekomst av komplikationer som hjärtinfarkt, pneumoni, delirium, njursvikt eller vårdtid på sjukhus. Regional anestesi och GA kan anses vara likvärdiga anestesiformer för höftfrakturpatienter ur ett patientsäkerhetsperspektiv.

Majoriteten av studierna är retrospektiva observationsstudier varför resultaten kan betingas av selektionsbias. Det fanns stora skillnader mellan de ingående studierna hur utfallsmåtten var definierade. Beroende på de metodologiska svårigheterna måste resultaten tolkas med stor försiktighet.

I Sverige finns en starkt etablerad behandlingstradition att välja RA för höftfraktur-operationer. Klinisk erfarenhet från Sverige tyder på en selektion av patienter till RA respektive GA beroende på komorbiditet. Orsaken till behandling med antikoagulantia, och antikoagulantibehandlingen i sig, påverkar valet av anestesiform. I de granskade publikationerna framgår det inte i detalj vilka indikationer som tillämpats för att välja GA.

Frågeställning 2

Under 2019 diagnostiserades i Region Stockholm 3312 individer (tabell 1) med höftfraktur inom den somatiska specialistvården; 2191/3312 individer (66,2 %) (tabell 1) hade blodförtunnande läkemedelsbehandling. Av det totala antalet patienter behandlades 925/3312 patienter (28 %) med antikoagulantia som bedöms kunna resultera i risk för fördröjd operation (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran) (tabell 2).

Medför det ökad risk för blödningskomplikationer, som primärt utfallsmått, att operera patienter med höftfraktur som står på antikoagulantia (Waran, NOAK – [apixaban / rivaroxaban / edoxaban] respektive dabigatran) respektive trombocythämmare (clopidogrel; ticagrelor; prasugrel) <24 timmar från ankomst till sjukhus jämfört med >24 timmar?

PICO 2

Patientpopulation

Höftfrakturpatienter som står på antikoagulantia respektive trombocythämmare som ska opereras akut.

Intervention

Operation < 24 h

Control

Operation > 24 h

Outcome

Blödningskomplikation

Perioperativa komplikationer – pulmonella (pneumoni, aspiration); njursvikt; kognitiv svikt/delirium; infektion

Slutenvårdstid; AVLOS (average length of stay)

Återgång till tidigare boendeform

Mortalitet

Litteratursökning för fråga 2

En systematisk litteratursökning i databaserna PubMed, Embase, Cochrane Library och Web of Science 2019-05-22 identifierade en studie som av HTA-gruppen bedömdes som relevant gällande risken att operera patienter med höftfraktur <24 timmar om patienterna samtidigt

behandlas med antikoagulantia (19). Registerstudien baseras på närmare 75 000 patienter behandlade med trombocythämmare som opererades akut för höftfraktur.

För patienter behandlade med Waran var risken för perioperativ blodtransfusion eller mortalitet densamma som bland patienter utan blodförtunnande behandling.

Ingen statistiskt säkerställd skillnad kunde påvisas i mortalitet mellan patientgruppen behandlad med NOAK och patienter utan NOAK-behandling (adjusted Hazard Ratio (aHR) 0,88; 95 % KI 0,75–1,03.

I NOAK-behandlade patientgruppen konstaterades ett ökat transfusionsbehov (adjusted relative risk (aRR) jämfört med patienter utan antikoagulantibehandling 1,07; 95% konfidensintervall (KI) 1,01–1,14). Förhållandena var desamma för patienter opererade <24 timmar jämfört med patienter med operationsstart >24 timmar.

Patienter behandlade med trombocythämmare hade ökad mortalitetsrisk inom 30 dagar (aHR 1,18; 95 % KI 1,14–1,23) och för behov av transfusion (aRR 1,15; 95% KI 1,12–1,18) jämfört med patienter utan behandling med trombocythämmare. Den ökade mortalitetsrisken inom 30 dagar i denna grupp ändrades inte påtagligt av tiden till operationsstart; adjusted hazard ratio (aHR) (95 % KI) var, för operation <24 timmar 1,20 (1,13–1,27); vid operation efter 24–36 timmar 1,36 (1,25–1,49); och vid operation efter >36 timmar 1,11 (0,98–1,25).

Författarna drar slutsatsen att ”delaying hip fracture surgery among patients on antiplatelet therapy did not significantly improve the survival, while immediate surgery may still be considered the best treatment strategy.”

Kompletterande systematisk litteratursökning

Den initiala systematiska litteratursökningen 2019-05-22 identifierade inte någon studie som motsvarade PICO; påbörjad akut operation av höftfraktur <24 timmar jämfört med efter >24 timmar om patienterna samtidigt behandlades med någon typ av antikoagulantia.

En kompletterande litteratursökning gjordes därför 2020-09-22 med förhoppningen att kunna utvärdera om det är möjligt att medicinskt handlägga en patient som står på någon form av antikoagulantibehandling och starta en akut höftfrakturopation <24 timmar.

I den kompletterande litteratursökningen identifierades en retrospektiv observationsstudie (20) och en retrospektiv registerstudie (21) samt tre narrativa översiktspublikationer för ämnesområdet med beskrivning av kliniska erfarenheter och förhållningsätt. Ingen randomiserad studie identifierades.

Målsättningen i studien av Schuetze et al. (20) var att utvärdera hur behandling med antikoagulantia påverkade utfallet för patienter som opereras för höftfraktur <24 timmar. Studien var en retrospektiv registerstudie av 327 patienter. Sjuttiofyra patienter behandlades med acetylsalicylsyra, 30 med trombocythämmare (clopidogrel alternativt ticagrelor), 52 behandlades med NOAK-preparat och 25 behandlades med vitamin K antagonister. Vitamin K i höga doser används för att reversera effekten av vitamin K antagonister. Risken för intraoperativ blodtransfusion var 3,4 gånger högre hos patienter med NOAK-behandling. Ingen skillnad kunde påvisas gällande behovet av blodtransfusion hos patienter behandlade

med övriga antikoagulantia. Ingen skillnad kunde påvisas gällande komplikationer eller mortalitet för patienterna behandlade med antikoagulantia jämfört med patienter utan sådan behandling. Författarnas konklusion var att operationsstart <24 timmar var säker för antikoagulantibehandlade patienter med höftfraktur men risken var högre för intraoperativ transfusion, särskilt för NOAK-behandlade patienter.

Creeper et al. utvärderade i en retrospektiv multi-centerregisterstudie (21) om NOAK-behandling inför akut operation av höftfraktur påverkade tiden till operationsstart. Av totalt 1240 patienter var 145 behandlade med antingen NOAK 82 patienter (6,7%) (rivaroxaban, apixaban, dabigatran) eller warfarin 5,1% (totalt 11,8%). Vid jämförelse av patientgrupperna var tiden till operationsstart signifikant längre för NOAK-patienter jämfört med warfarinbehandlade ($p=0,003$) med en medianskillnad på 16 timmar. Operationsstart <24 timmar uppnåddes i cirka hälften av alla patienter (51,5%). Ingen skillnad påvisades mellan patientgruppen med operationsstart <24 timmar jämfört med >24 timmargruppen vid utvärdering av blödning, transfusionsbehov eller 30-dagarsmortalitet. Bestämning av NOAK-nivån i blod visade att 13/25 patienter = 52% hade en nivå <50ng/ml. Konsensus saknas dock vilken nivå som kan anses säker inför anestesi/kirurgi.

I en översiktsartikel av Gulati V et al. (22) föreslås att handläggningen gällande trombos- och blödningsrisk skall vara individuellt anpassad för respektive patient och typ av antikoagulantia. Beslut om att sätta ut antikoagulantibehandling innan ett kirurgiskt ingrepp eller när läkemedlet skall återinsättas beror på den enskilda patientens risk för blödning respektive trombosutveckling perioperativt. Tillstånd, som till exempel förmaksflimmer, stroke, eller förekomst av stent, kräver riskbedömningar också med hänsyn till lever- och njurfunktion, ålder, vikt mm.

Sammanfattning av svar på frågeställning 2

Vetenskapligt underbyggt underlag saknas för att säkert operera patienter som behandlas med antikoagulantia och som skall opereras akut för höftfraktur <24 timmar.

Kliniska erfarenheter och ett visst vetenskapligt underlag ger stöd för att kunna operera <24 timmar då patienterna behandlas med acetylsalicylsyra, NSAID, warfarin (efter reversering) eller clopidogrel. För NOAK-preparaten samt övriga trombocythämmare (ticagrelor, prasugrel) saknas välgjorda studier för att klarlägga nytta och risker i samband med akut operation för höftfraktur <24 timmar.

Det vetenskapliga underlaget är därför otillräckligt för att besvara frågan om skillnader i risk föreligger vid operation för höftfraktur på patienter med antikoagulantibehandling <24 timmar från ankomst till sjukhus jämfört med >24 timmar.

Etiska- och organisatoriska aspekter

För att kvalitetsersättning ska utgå anges i sjukhusavtalen i Region Stockholm att 75 % av alla patienter med höftfraktur skall opereras <24 timmar. Målsättningen är att därigenom förbättra prognosen, påskynda patienternas återhämtning och minimera risken för peri- och postoperativa komplikationer inklusive kognitiv svikt, förvirring och pneumoni.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att besvara frågan om skillnader i risk föreligger vid operation för höftfraktur på patienter med antikoagulantibehandling <24 timmar från ankomst till sjukhus jämfört med >24 timmar.

Ekonomi och om relevant även hälsoekonomi

Då det saknas evidens för jämförelse av anestesiform och operation inom 24 timmar för individer med blodförtunnande läkemedelsbehandling är ekonomisk och hälsoekonomisk analys ej möjlig.

Pågående studier registrerade i Prospero

Welford P et al. Time to surgery following hip fracture – would a 24-hour target improve outcomes? A systematic review and meta-analysis (23).

Konsulterade experter

Inga Fredriksson,
Överläkare, Anestesi och
intensivvård,
Danderyds sjukhus AB

Lasse Lapidus
Överläkare, docent,
Ortopedi,
Södersjukhuset AB

Andreas Wiklund
Överläkare,
Medicine doktor
Anestesi och intensivvård,
Capio S:t Görans sjukhus AB

För Metodrådet Stockholm – Gotland

Johan Thor
Docent, medicinsk rådgivare

Claes Lennmarken
Docent, sakkunnig

Christina Lindberg
Eva Fjellgren
Informationsspecialister

Maria Kinderås
Hälsoekonom

Referenser

1. Gremillet C, Jakobsson JG. Acute hip fracture surgery anaesthetic technique and 30-day mortality in Sweden 2016 and 2017: A retrospective register study. *F1000Res*. 2018;7:1009.
2. Roche JJ, Wenn RT, Sahota O, Moran CG. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2005;331(7529):1374.
3. National Clinical Guideline Centre. The Management of Hip Fracture in Adults London: National Clinical Guideline Centre; 2011 [cited 2021 April 13]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg124/evidence/full-guideline-183081997>.
4. Socialstyrelsen. Socialstyrelsens riktlinjer för vård och behandling av höftfraktur. Stockholm: Socialstyrelsen; 2003.
5. Khan SK, Kalra S, Khanna A, Thiruvengada MM, Parker MJ. Timing of surgery for hip fractures: a systematic review of 52 published studies involving 291,413 patients. *Injury*. 2009;40(7):692-7.
6. Orosz GM, Magaziner J, Hannan EL, Morrison RS, Koval K, Gilbert M, et al. Association of timing of surgery for hip fracture and patient outcomes. *JAMA*. 2004;291(14):1738-43.
7. Carpintero P, Caeiro JR, Carpintero R, Morales A, Silva S, Mesa M. Complications of hip fractures: A review. *World J Orthop*. 2014;5(4):402-11.
8. Uzoigwe CE, Burnand HG, Cheesman CL, Aghedo DO, Faizi M, Middleton RG. Early and ultra-early surgery in hip fracture patients improves survival. *Injury*. 2013;44(6):726-9.
9. Pincus D, Ravi B, Wasserstein D, Huang A, Paterson JM, Nathens AB, et al. Association Between Wait Time and 30-Day Mortality in Adults Undergoing Hip Fracture Surgery. *JAMA*. 2017;318(20):1994-2003.
10. Öztürk B, Johnsen SP, Röck ND, Pedersen L, Pedersen AB. Impact of comorbidity on the association between surgery delay and mortality in hip fracture patients: A Danish nationwide cohort study. *Injury*. 2019;50(2):424-31.
11. Klestil T, Röder C, Stotter C, Winkler B, Nehrer S, Lutz M, et al. Impact of timing of surgery in elderly hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):13933.
12. Kristiansson J, Hagberg E, Nellgård B. The influence of time-to-surgery on mortality after a hip fracture. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;64(3):347-53.
13. Lewis PM, Waddell JP. When is the ideal time to operate on a patient with a fracture of the hip? : a review of the available literature. *Bone Joint J*. 2016;98-B(12):1573-81.
14. Simunovic N, Devereaux PJ, Sprague S, Guyatt GH, Schemitsch E, Debeer J, et al. Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2010;182(15):1609-16.
15. Åhman R, Siverhall PF, Snygg J, Fredrikson M, Enlund G, Björnström K, et al. Determinants of mortality after hip fracture surgery in Sweden: a registry-based retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2018;8(1):15695.
16. O'Donnell CM, McLoughlin L, Patterson CC, Clarke M, McCourt KC, McBrien ME, et al. Perioperative outcomes in the context of mode of anaesthesia for patients undergoing hip fracture surgery: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2018;120(1):37-50.
17. Van Waesberghe J, Stevanovic A, Rossaint R, Coburn M. General vs. neuraxial anaesthesia in hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):87.
18. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
19. Daugaard C, Pedersen AB, Kristensen NR, Johnsen SP. Preoperative antithrombotic therapy and risk of blood transfusion and mortality following hip fracture surgery: a Danish nationwide cohort study. *Osteoporos Int*. 2019;30(3):583-91.
20. Schuetze K, Eickhoff A, Dehner C, Gebhard F, Richter PH. Impact of oral anticoagulation on proximal femur fractures treated within 24 h - A retrospective chart review. *Injury*. 2019;50(11):2040-4.

21. Creeper K, Stafford A, Reynolds S, Samida S, P'Ng S, Glennon D, et al. Outcomes and anticoagulation use for elderly patients that present with an Acute Hip Fracture: multi-centre, retrospective analysis. *Intern Med J*. 2020.
22. Gulati V, Newman S, Porter KJ, Franco LCS, Wainwright T, Ugoigwe C, et al. Implications of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients presenting with hip fractures: a current concepts review. *Hip Int*. 2018;28(3):227-33.
23. Welford P, Davies G, Jones C, Sayers A, Whitehouse M, Kunutsor S. Time-to-surgery following hip fracture - would a 24-hour target improve outcomes? A systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2019 CRD42019127787. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=127787.