

Venös tromboembolism

Rekommendationer för Södra sjukvårdsregionen

Utarbetat av följande företrädare för VTE-sjukvården
i Södra sjukvårdsregionen

Olle Bergström, Internmedicin, Växjö
Martin Carlwe, Internmedicin, Halmstad
Johan Elf, VO hematologi, onkologi och strålningsfysik, Malmö (sekr)
Anders Gottsäter, VO akutsjukvård och internmedicin, Malmö (ordf)
Peter Kidron, Medicinsk radiologi och nuklearmedicin, Växjö
Steen A Jensen, internmedicin och kardiologi, Blekinge
Peter Svensson, VO hematologi, onkologi och strålningsfysik, Malmö
Stefan Thörn, Internmedicin, Kristianstad
Catharina Wictorsson, VO thorax och kärl, Malmö
Peder Wiklund, Medicinsk radiologi, Halmstad

Senast uppdaterat 2020-12-11

Dokumentet har en planerad giltighetstid t o m 2023-12-31

INLEDNING

Uppdrag

Arbetsgruppen för vårdprogram om venös tromboembolism (VTE) sorterar under Regionalt Programområde (RPO) Hjärta-Kärl i Södra sjukvårdsregionen. Då tidigare versioner av vårdprogrammet utgivna 2003, 2006, 2009, 2012, 2015 och 2018 nu bedömts vara i behov av revision presenterar arbetsgruppen nu i väntan på nationella riktlinjer på området en ny version. Innehållet skall uppfattas som riktlinjer och inte som direktiv.

Malmö, december 2020

Anders Gottsäter, ordförande

Målgrupp och underlag

Riktlinjerna vänder sig i första hand till kliniskt verksamma i sjukvårdsregionen och är avsett att vara till hjälp i det dagliga patientarbetet. Underlaget utgörs av nationella och internationella riktlinjer, övrig litteraturgenomgång och kliniska erfarenheter. Så långt möjligt har evidensbaserat bakgrundsmaterial använts.

Omfattning och innehåll

Riktlinjerna omfattar kliniska aspekter på området VTE. Det inleds med en kortfattad jourversion av diagnostik och behandling vid djup ventrombos (DVT) respektive lungembolism (LE). I den inledande algoritmen framhålls möjligheten att använda klinisk strukturerad poängbaserad bedömning (score) i kombination med D-dimeranalys i utvalda fall som ett första steg i diagnostiken, vilket bör leda till ett minskat behov av bilddiagnostik och dessutom minska risken för falskt positiva undersökningar. Ultraljud av benvenor respektive datortomografi av lungartärer (DTLA) bedöms vara förstahandsmetoder vid bilddiagnostik. Handläggning av tromboflebit och hemodynamiskt instabil LE avhandlas i separata avsnitt.

Jourversionen följs av ett avsnitt med mera ingående beskrivning av VTE med områden som epidemiologi, riskfaktorer, diagnostiska metoder, behandling samt VTE med ovanlig lokalisation. Härfter avhandlas trombosprofylax vid operation, immobilisering, malign sjukdom samt vid vissa internmedicinska sjukdomar följt av ett avsnitt om graviditet resp östrogenbehandling och VTE. Utredning av bakomliggande orsak till VTE behandlas med betoning på trombofiliutredning. Slutligen berörs heparininducerad trombocytopeni, frågeställningar kring strålning och kontrastmedel samt åtgärder vid blödningskomplikation.

Innehållsförteckning

INLEDNING 2

UPPDRAG	2
MÅLGRUPP OCH UNDERLAG	2
OMFATTNING OCH INNEHÅLL	2

HUVUDREFERENSER 7

ORDLISTA OCH FÖRKORTNINGAR 8

UTREDNINGSSALGORITM 9

JOURVERSION – DJUP VENTROMBOS (DVT) 9

TROMBOSLOKALISATION OCH ICD-NR	10
DIAGNOSTIK	10
<i>Klinisk bedömning</i>	10
<i>Akuta laboratorieanalyser</i>	11
<i>Bilddiagnostik</i>	12
BEHANDLING	13

JOURVERSION - TROMBOFLEBIT 16

BEHANDLING	16
------------------	----

JOURVERSION - LUNGEMBOLI (LE) 17

DIAGNOSTIK	17
<i>Klinisk bedömning</i>	17
<i>Akuta laboratorieanalyser och EKG</i>	18
<i>Bilddiagnostik</i>	18
LE MED STABIL HEMODYNAMIK (NORMALT BLODTRYCK) OCH HÖGERKAMMARPÅVERKAN (POSITIVT FYND AVSEENDE; EKO, DTLA, TNT, BNP ELLER EKG)	23

JOURVERSION - LE MED INSTABIL HEMODYNAMIK 24

DIAGNOSTIK	24
BEHANDLING	24

VENÖS TROMBOEMBOLISM - BAKGRUND 25

RISKMÄRKÖRER FÖR VTE	26
DIAGNOSTISKA METODER	26

ANTIKOAGULATIONSBEHANDLING VID VENÖS TROMBOEMBOLISM 27

HEPARINER	27
PERORALA ANTIKOAGULANTIA	28
<i>Faktor Xa-hämmare</i>	28
<i>Trombinhämmare</i>	28
<i>K-vitaminantagonister</i>	29

YTLIG TROMBOFLEBIT 31

KLINISK BILD	31
BEHANDLING	31

DJUP VENTROMBOS I BENET 32

DIAGNOSTIK	32
<i>Klinisk bild – Differentialdiagnoser</i>	32
<i>Bilddiagnostik</i>	32
BEHANDLING	34
BEHANDLING I ÖPPEN ELLER SLUTEN VÅRD	38
<i>Öppen vård</i>	38
<i>Sluten vård</i>	38

LUNGEMBOLI 39

KLINISKA SYMTOM	39
DIAGNOSTIK	39
<i>Laboratorieparametrar</i>	39
<i>EKG</i>	39
BILDDIAGNOSTIK	40
<i>Lungröntgen</i>	40
<i>Datortomografi av lungartärerna (DTLA)</i>	40
<i>V/P-scint</i>	41
<i>Venundersökningar vid lungembolism</i>	42
<i>Ekokardiografi</i>	42
<i>Magnetisk resonansangiografi (MR-angio)</i>	42
KRONISK TROMBOEMBOLISK PULMONELL HYPERTENSION (CTEPH)	43
<i>Bakgrund</i>	43
<i>Utredning</i>	43
<i>Behandling</i>	43
BEHANDLING AV LE	43
<i>Rivaroxaban, apixaban, edoxaban och dabigatran</i>	44
<i>LMH och fondaparinux</i>	44
<i>Warfarin</i>	44
<i>Trombolytisk behandling av LE</i>	44
OMVÅRDNAD	45
BEHANDLING I ÖPPEN ELLER SLUTEN VÅRD	46
TROMBOS I ÖVRE EXTREMITETEN 47	
TROMBOS I CEREBRALA VENSINUS 48	
MESENTERIALVENTROMBOS 49	
PORTAVENTROMBOS 50	
NJURVENTROMBOS51	
RETINALVENTROMBOS 52	
BEHANDLINGSTIDENS LÄNGD VID VENÖS TROMBOEMBOLISM 53	
RIKTLINJER FÖR BEHANDLINGSTIDER.....	53
RECIDIVRISK EFTER VENÖS TROMBOS	54
RECIDIV UNDER PÅGÅENDE ANTIKOAGULANTIABEHANDLING.....	54
TROMBOSPROFYLAX VID OPERATION 55	
ALLMÄNKIRURGI, GYNEKOLOGISK OCH UROLOGISK KIRURGI	55
<i>Indikation för profylax</i>	55
<i>Ej indikation för rutinmässig profylax</i>	55
<i>Profylaxmetod</i>	56
<i>Kontraindikationer mot resp försiktighet med trombosprofylax</i>	56
KÄRLKIRURGI	56
<i>Indikation för profylax och profylaxmetod</i>	56
ORTOPEDISK KIRURGI.....	56
<i>Indikation för profylax</i>	56
<i>Ej indikation för rutinmässig profylax</i>	57
<i>Profylaxmetod</i>	57
<i>Kontraindikation mot resp. försiktighet med trombosprofylax</i>	58
<i>Spinal/epidural anestesi</i>	58
TROMBOSPROFYLAX VID IMMOBILISERING TILL FÖLJD AV AKUT INTERNMEDICINSK SJUKDOM 60	
VENÖS TROMBOEMBOLISM OCH MALIGN SJUKDOM 61	
PICCLINE-RELATERAD TROMBOS.....	61
GRAVIDITET 62	

VENÖS TROMBOEMBOLISM UNDER GRAVIDITET	62
<i>Diagnostik</i>	62
<i>Behandling</i>	63
TROMBOSPROFYLAX VID GRAVIDITET.....	64
HANDLÄGGANDE I SAMBAND MED FÖRLOSSNING.....	65
HANDLÄGGNING I EFTERFÖRLOPPET AV FÖRLOSSNINGEN	65
<i>Bakgrund</i>	65
<i>Indikation för 6 veckors profylax efter partus (om ej annat är planerat)</i>	65
<i>Indikation för korttidsprofylax (under vårdtiden, minst en vecka)</i>	66
<i>Insättande av postpartum profylax</i>	66
<i>Undantag</i>	66
ÖSTROGENBEHANDLING 67	
UTREDNING AV BAKOMLIGGANDE ORSAK TILL VENÖS TROMBOEMBOLISM 68	
ALLMÄNT STATUS.....	68
KOAGULATIONSUTREDNING.....	68
REMISS OCH PROVTAGNING FÖR TROMBOSUTREDNING.....	69
<i>Provtagning</i>	70
PATIENTINFORMATION TROMBOFILI OCH TROMBOS.....	71
TEMPORÄRA RISKFAKTORER HOS PATIENTER MED TIDIGARE VTE	71
UTREDNING AV ASYMTOMATISKA SLÄKTINGAR – VARFÖR?	71
HEPARININDUCERAD TROMBOCYTOPENI 72	
KONTRASTMEDEL VID RÖNTGENUNDERSÖKNING 73	
RELATIVA KONTRAINDIKATIONER	73
KONTRASTMEDELSNEFROPATI (KMN).....	73
MR-KONTRASTMEDEL	74
METFORMINBEHANDLING.....	74
GRAVIDITET, KONTRASTMEDEL, STRÅLDOSER OCH MR.....	74
<i>Kontrastmedel</i>	74
<i>Stråldoser</i>	74
<i>MR och graviditet</i>	75
ÅTGÄRDER VID BLÖDNINGSKOMPLIKATION 76	
ALLVARLIG BLÖDNING.....	76
VITAMIN K.....	76
PROTROMBINKOMPLEXKONCENTRAT M M.....	76
KONTAKT KOAGULATIONSCESTRUM, SUS	78
KONTAKT KÄRLSEKTIONEN, SUS	78
BILAGA 1, RISKSTRATIFIERING VID LUNGEMBOLISERING.....	79

HUVUDREFERENSER

Det aktuella vårdprogrammet baserar sig på litteraturgenomgång och kliniska erfarenheter. För den som önskar läsa mer rekommenderas följande dokument:

Albrecht MH, et al. State-of-the-art pulmonary CT angiography for acute pulmonary embolism. *Am J Radiol* 2017;208:495–504.

Bajc M et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPCT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J of Nucl Med and Molecular imaging* 2019;46:2429-51.

DiNisio M, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 2016;388:3060-73.

FASS. www.fass.se

Ghazvinian R, et al. Efficacy and safety of outpatient treatment with direct oral anticoagulation in pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2018;45:319-24.

Gottsäter A, Svensson PJ (eds). *Klinisk handläggning av venös tromboembolism*. Studentlitteratur, Lund 2010. ISBN: 9789144053916.

Guyatt GH, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis (9th Edition). American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):7S-47S.

Kakkos SK, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020; in press.

Kearon C, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-52.

Konstantinides S, et al. 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2020;41:543-603.

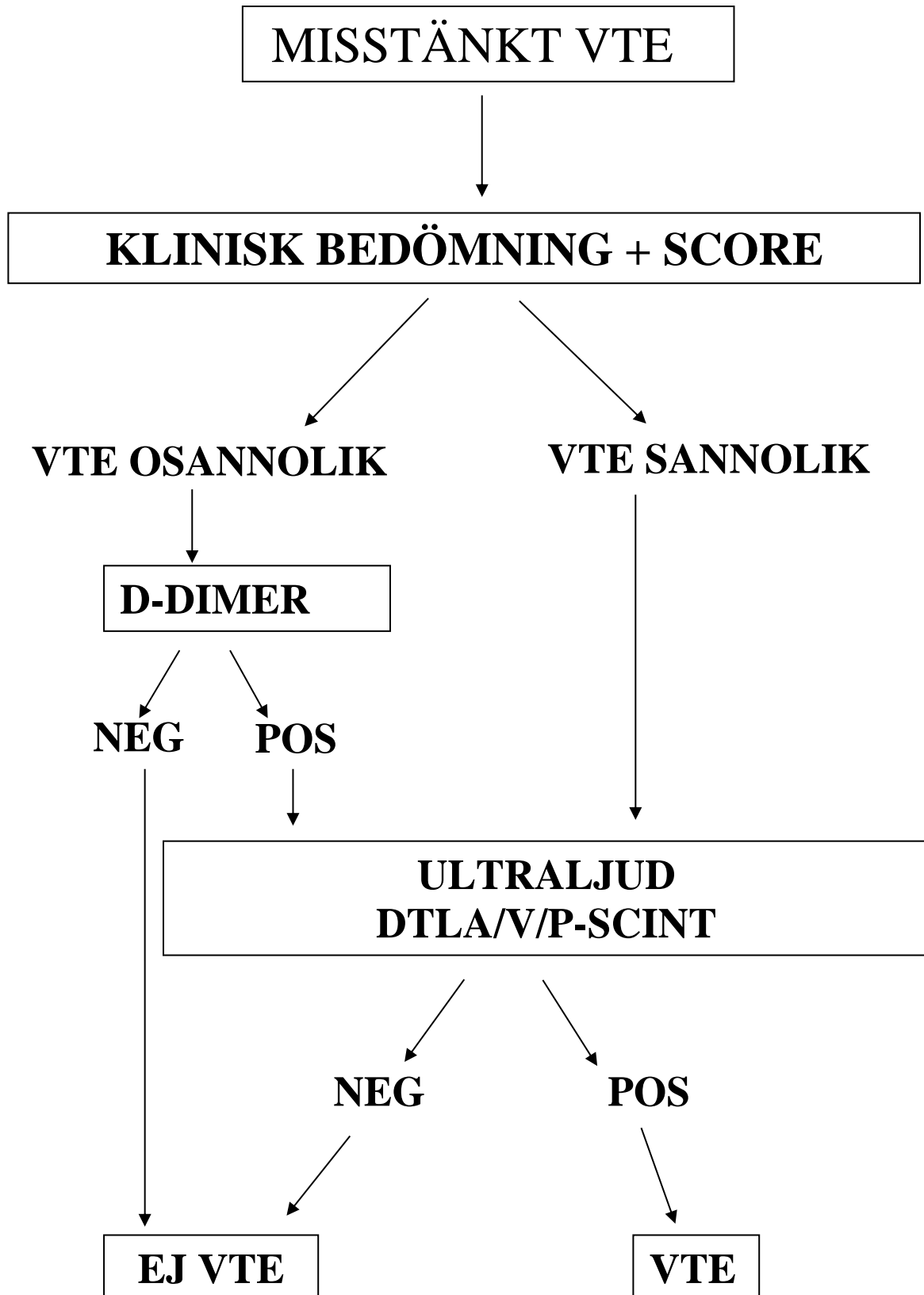
Svenska sällskapet för trombos och hemostas. www.ssth.se

Vanliga frågor koagulationsjour SUS: <https://vardgivare.skane.se/siteassets/2.-patientadministration/remisshantering-och-rutiner-for-vantande-patienter/lokala-tillagg/koagulationsjour.sus.handlaggning.pdf>

ORDLISTA OCH FÖRKORTNINGAR

<i>AK</i>	Antikoagulantia, t ex warfarin eller kumarinpreparat eller LMH
<i>APC</i>	Aktiverat protein C
<i>AVK</i>	Antivitamin K preparat, d v s warfarin eller kumarinpreparat
<i>CTEPH</i>	Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension
<i>DOAK</i>	Direkta orala antikoagulantia
<i>DT</i>	Datortomografi
<i>DTLA</i>	Datortomografi av lungartärer
<i>DVT</i>	Djup ventrombos
<i>E</i>	Enhet, avses internationella enheter av heparinsubstanser
<i>ELISA</i>	Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay
<i>HIT</i>	Heparininducerad trombocytopeni
<i>HRT</i>	Hormone replacement therapy
<i>INR</i>	International Normalized Ratio
<i>KOL</i>	Kronisk obstruktiv lungsjukdom
<i>KMN</i>	Kontrastmedelsnefropati
<i>LE</i>	Lungemboli
<i>LMH</i>	Lågmolekylärt heparin
<i>MR</i>	Magnetisk resonanstomografi
<i>NOAK</i>	Non-vitamin K orala antikoagulantia
<i>NSAID</i>	Non steroid antiinflammatory drug
<i>PK(INR)</i>	P-Protrombinkomplex uttryckt som INR
<i>PPV</i>	Positivt prediktivt värde
<i>PT</i>	Protrombin
<i>SENSITIVITET</i>	Egenskap hos diagnosmetod: andelen av sjuka som metoden identifierar korrekt
<i>SPECIFICITET</i>	Egenskap hos diagnosmetod: andelen av friska som metoden identifierar korrekt
<i>SSM</i>	Strålsäkerhetsmyndigheten
<i>SUS</i>	Skånes universitetssjukhus
<i>US</i>	Ultrasound, ultraljud
<i>V/P-SCINT</i>	Ventilations/perfusions-lungscintigrafi
<i>VTE</i>	Venös tromboembolism

UTREDNINGSGALGORITM



JOURVERSION – DJUP VENTROMBOS (DVT)

Incidens: 160-200/100 000/år

Tromboslokalisering och ICD-nr

- V tibialis anterior, v tibialis posterior, v fibularis, muskelvener (I80.2)
- V poplitea, v femoralis (I80.1), v iliaca (I82.8), v cava (I82.2)
- V brachialis, v axillaris, v subclavia (I80.8)
- V porta (I81.9), v renalis (I82.3), v mesenterica, v hepatica (I82.8)
- Cerebrala vensinus (I63.6 eller I67.6)
- Trombos under graviditet (O22.3)

Diagnostik

Klinisk bedömning

RISKMARKÖRER

- Tidigare VTE, hereditet för VTE
- Ålder >40 år, fetma (BMI >30)
- Immobilisering, t ex sängläge >3 dagar, flygresa >6-10 timmar
- Bentrauma, gipsat ben, benpars
- Operation senaste 3 mån
- Koagulationsrubbning, myeloproliferativ sjukdom
- Östrogen (HRT), p-piller (kombination), graviditet och puerperium
- Aktiv cancer (behandling inom 6 månader eller palliativ behandling)
- Hjärtsvikt och KOL
- Infektion, inflammatorisk systemsjukdom
- Nefrotiskt syndrom
- Central venkateter

SYMPTOM/TECKEN

- Smärta och ömhet
- Svullnad, konsistensökning, ökat vadmått, ödem
- Värmeökning, rodnad
- Ökad vентeckning

Symtomen orsakas av inflammation och venstas, varierar påtagligt från lindriga till mycket uttalade och är för ospecifika för att ensamma tillåta säker diagnos.

DIFFERENTIALDIAGNOSER

- Posttrombotiskt syndrom
- Varicer, venös insufficiens, tromboflebit
- Kontusion, blödning, muskelruptur, hälseneruptur, fraktur
- Bakercysta, artrit, synovit
- Erysipelas
- Neuropati
- Lymfödem
- Arteriell insufficiens
- Hjärtsvikt

KLINISK POÄNGBASERAD BEDÖMNING (SCORE) – DVT

	POÄNG
Aktuell malignitet (behandlad senaste halvåret eller palliation)	1
Benpares eller nyligen gipsat ben	1
Immobilisering ≥ 3 dygn eller stor kirurgi de senaste 12 veckorna	1
Lokaliserad ömhet längs kärlsträngen	1
Ensidig helbenssvullnad	1
Vadsvullnad (≥ 3 cm skillnad i omfång)	1
Ensidigt pittingödem	1
Dilaterade vener (ensidigt, ej enbart varicer)	1
Tidigare DVT	1
Annan diagnos än DVT minst lika trolig	-2
DVT osannolik	0-1
DVT sannolik	≥ 2

Wells et al. N Engl J Med 2003;349:1227-35

Akuta laboratorieanalyser

D-DIMER

Analyseras endast när klinisk bedömning anger att DVT är osannolik. D-dimer har då

- hög sensitivitet (missar få DVT)
- låg specificitet (blir positiv även av t ex inflammation, CRP-stegring eller tumör)
- högt negativt prediktivt värde (utesluter DVT vid kliniskt osannolik DVT)
- risk för falskt negativt test vid anamnes >1 vecka
- Åldersjusterad D-dimeranalys minskar andelen patienter som kräver bilddiagnostik

ÖVRIGA LABORATORIEANALYSER

- Hb, LPK, TPK (blodsjukdom?)

- CRP, kreatinin, Na, K, Ca, Alb (aktivitet? njursjukdom?)
- ALAT, ALP, PK(INR), APTT (leversjukdom?)

Bilddiagnostik

(vid kliniskt sannolik DVT eller osannolik DVT med positiv D-dimer)

Om bilddiagnostik inte är tillgänglig under jourtid kan den skjutas upp till nästa dag om en tablett Xarelto® 20 mg ges till individer med kliniskt *sannolik DVT* utan kontraindikationer mot behandling. Vid kliniskt *osannolik DVT* kan bilddiagnostik skjutas upp till nästa dag och LMH eller Xarelto® behöver ej ges, positiva bilddiagnostiska fynd skall då vara otvetydiga för initiering av behandling, annars krävs kompletterande utredning.

REMISSENS UTFORMNING

- Ange klinisk sannolikhet och resultat av ev D-dimertest
- Ange njurfunktion vid kontrastmedelsundersökning; färskt kreatinin vid:
 - känd/misstänkt nedsatt njurfunktion, ≥ 65 år, riskfaktorer för KMN, alla inneliggande
- Riskfaktorer för KMN
 - GFR < 45 mL/min eller multipla riskfaktorer som t ex GFR 45-60 mL/min, diabetes, hjärtsvikt, dehydrering, hypotension, hypoxi, anemi:

Se även nationella rekommendationer inklusive checklista för jodkontrastmedel:

www.sfmr.se/sidor/riktlinjer/

ULTRALJUD (US)

- Förstahandsmetod med god tillförlitlighet inom v femoralis och poplitea, men något sämre säkerhet i underbenet och iv. iliaca
- US av underbenets vener kräver särskild kompetens
- Möjlighet till differentialdiagnostik; t ex blödning och Bakercysta
- Behandlingskrävande DVT kan uteslutas med endera
 1. Negativt US inkluderande underbenets vener
 2. Negativt proximalt (ned till konfluens av underbensvener) US i kombination med ENDERA:
 - a. kliniskt osannolik DVT
 - b. negativ D-dimer
 - c. normal flebografi av underbensvener
 - d. upprepat normalt proximalt US efter 1 vecka (utan AK-behandling)
- Kan även användas för trombosdiagnostik iv. iliaca, cava inferior, mesenterica, porta, hepatica, renalis, axillaris, subclavia och armvener

FLEBOGRAFI (TIDIGARE REFERENSMETOD SOM I KLINISK RUTIN ERSATTS AV ULTRALJUD)

- Tillförlitlig inom benets och armens olika vensegment, men inte helt säker inom muskelvener, v femoralis profunda och iliaca interna

- Kontrastmedel - njurfunktion och övriga riskfaktorer för KMN, se ovan

DATORTOMOGRAFI (DT)

- Komplement till US vid misstänkt trombos iv. iliaca, cava inferior, mesenterica, porta, hepatica, renalis och centrala thoracala vener
- 1:a handsmetod i cerebrala vensinus
- Kontrastmedel - njurfunktion och övriga riskfaktorer för KMN, se ovan

MAGNETISK RESONANSTOMOGRAFI (MRT)

Alternativ till DT vid kontraindikationer för jodkontrast eller som kompletterande diagnostik av bäckenvenor vid graviditet

DVT-DIAGNOSTIK VID GRAVIDITET

- Ultraljud 1:a handsmetod, iliacavener undersöks vid behov i sidoläge
- Behandlingskrävande DVT kan uteslutas med endera
 1. Negativt US inkluderande underbenets vener
 2. Negativt proximalt ultraljud i kombination med ENDERA
 - a. negativ D-dimer
 - b. (normal flebografi av underbensvener)
 - c. upprepat normalt proximalt ultraljud efter 3 och 7 dagar.
- Vid kvarstående misstanke om isolerad iliaca/cavatrombos efter US bör i 1:a hand MR utföras med flödessekvenser som inte kräver kontrastmedel

Behandling

Alternativen A-D utgör förstahandsalternativ

A. Faktor Xa hämmaren rivaroxaban

Tabl Xarelto® 15 mg x 2 under 3 veckor och herefter 20 mg x 1

B. Faktor Xa hämmaren apixaban

Tabl Eliquis® 10 mg x 2 i 7 dagar och herefter 5 mg x 2

C. Faktor Xa hämmaren edoxaban

Tabl Lixiana® 60 mg x 1 alternativt 30 mg x1 vid eGFR < 50 påbörjas efter minst 5 dagars LMH-behandling

D. Direkta trombinhämmaren dabigatran

Tabl Pradaxa® 150 mg x 2 påbörjas efter minst 5 dagars LMH-behandling

E. Lågmolekylärt heparin (LMH) eller fondaparinux, skall vid samtidig warfarinbehandling ges tills PK(INR) $\geq 2,0$, dock minst fem dygn.

- Inj **Fragmin**[®] (dalteparin) (25 000 E/mL) 200 E/kg x 1 s c (2-dosregim kan bli aktuell vid vikt >90 kg)
 - 0,4 mL x 1 s c vid patientvikt 45-56 kg
 - 0,5 mL x 1 s c vid patientvikt 57-68 kg
 - 0,6 mL x 1 s c vid patientvikt 69-82 kg
 - 0,72 mL x 1 s c vid patientvikt 83-90 kg, eller
- Inj **Innohep**[®] (tinzaparin) (20 000 E/mL) 175 E/kg x 1 s c
 - 8 000 E x 1 s c vid patientvikt 32-48 kg
 - 10 000 E x 1 s c vid patientvikt 49-59 kg
 - 12 000 E x 1 s c vid patientvikt 60-71 kg
 - 14 000 E x 1 s c vid patientvikt 72-82 kg
 - 16 000 E x 1 s c vid patientvikt 83-94 kg
 - 18 000 E x 1 s c vid patientvikt 95-105 kg
- Inj **Klexane**[®] (enoxaparin) (100 mg/mL) 1,5 mg/kg x 1 s c, alt 1 mg/kg x 2 s c, t ex vid fetma
 - Endosspruta 100 mg/mL**
 - 0,6 mL x 1 s c vid patientvikt 36-45 kg
 - 0,8 mL x 1 s c vid patientvikt 46-59 kg
 - 1,0 mL x 1 s c vid patientvikt 60-74 kg
 - Endosspruta 150 mg/mL**
 - 0,8 mL x 1 s c vid patientvikt 75-89 kg
 - 1,0 mL x 1 s c vid patientvikt 90-111 kg
 - 1,5 mg/kg x 1 s c vid patientvikt ≥ 112 kg
- Inj **Arixtra**[®] (fondaparinux)
 - 5,0 mg x 1 s c vid patientvikt <50 kg
 - 7,5 mg x 1 s c vid patientvikt 50-100 kg
 - 10 mg x 1 s c vid patientvikt >100 kg

F. Warfarin

Tabl Warfarin Orion[®] eller *Waran*[®] 2,5 mg, ges tillsammans med LMH enligt ovan tills PK(INR) $\geq 2,0$, dock minst fem dygn.

Dos: individuell beroende på ålder, vikt och genetiska faktorer, initialt t ex:

- 4-3-2 tabl i normalfallet
- 3-2-2 tabl vid hög ålder eller låg vikt
- PK(INR) dag 3 – 4 och sedan 2 ggr/v under inställning

Intensitet: PK(INR) 2,0 – 3,0

G. Omvårdnad, kompressionsbehandling m m

FRI MOBILISERING, EJ ÖVERANSTRÄNGNING, VID VILA HÖGLÄGE MED BENET

- Knälång kompressionsstrumpa klass 1 rekommenderas initialt för symtomlindring

H. Vena cava filter

Kan övervägas vid proximal DVT och

- kontraindikation mot AK-behandling
- allvarlig blödning under AK-behandling
- behandling efter samråd med läkare vid Kärkliniken, SUS

I. Trombolys

Kan övervägas vid

- flegmasia alba eller cerulea dolens, d v s påverkad arteriell cirkulation i benet
- trombos iv. iliaca, v cava eller v subclavia
- endovaskulär behandling med lokal trombolys är att föredra framför generell trombolys
- behandling efter samråd med läkare vid Kärlsektionen, SUS

JOURVERSION - TROMBOFLEBIT

ICD-NR I80.0

Behandling

BEGRÄNSAD TROMBOFLEBIT (<5 CM)

- Hirudoidkräm eller NSAID gel

UTBREDD/MIGRERANDE TROMBOFLEBIT

- Ultraljud/flebografi bör övervägas för att utesluta DVT, särskilt om varicer ej föreligger
- Fondaparinux (Arixtra®) 2,5 mg sc x1, Xarelto 10 mg x1 under 30-45 dagar eller LMH i halv behandlingsdos 2-4 veckor
- Kompressionsstrumpa klass 1 vid behov
- Full behandlingsdos om < 3 cm från djupa vensystemet i ljumsken

JOURVERSION - LUNGEMBOLI (LE)

ICD-NR I26.9

Incidens: 75 – 100/100 000/år

Diagnostik

Klinisk bedömning

RISKMARKÖRER (SE AVSNITTET OM DVT)

- Kan av praktiska skäl delas upp i **hemodynamiskt instabila** (systoliskt blodtryck <90 mmHg), **hemodynamiskt stabila med högerkammarpåverkan** och **hemodynamiskt stabila utan högerkammarpåverkan**

SYMPTOM/TECKEN

- Varierar påtagligt från lindriga till mycket uttalade symtom i form av akut dyspné, takypné, takykardi, oro syncope, högerkammarsvikt, chock, pleuritmärta, torrhosta, hemoptys, krepitationer
- Är för ospecifika för att ensamma tillåta säker diagnos

DIFFERENTIALDIAGNOSER

- Hjärtsvikt
- Pneumothorax
- Pneumoni, pleurit, bronkit (feber är ofta initialsymtom med dyspné och hållsmärta senare. Tvärtom vid LE)
- Astma, KOL, hyperventilation
- Perikardit, hjärtinfarkt, aortadissektion
- Stor blödning, sepsis, hjärttamponad

KLINISK POÄNGBASERAD BEDÖMNING (SCORE) – LE

	Poäng
Kliniska symtom/tecken på DVT	1,0
Alternativ diagnos mindre sannolik än LE	1,0
Puls >100	1,0
Immobilisering >3 dagar eller kirurgi senaste 4 veckorna	1,0
Tidigare DVT	1,0
Hemoptys	1,0
Malign sjukdom	1,0
Kliniskt osannolik LE	0-1
Kliniskt sannolik LE	≥2

Akuta laboratorieanalyser och EKG

D-DIMER

Analyseras endast när klinisk bedömning anger att LE är osannolik. D-dimer har då

- hög sensitivitet (missar få LE)
- låg specificitet (blir ofta positiv även av t ex inflammation, CRP-stegring, malignitet, hög ålder och graviditet)
- högt neg prediktivt värde (utesluter LE vid kliniskt osannolik LE)
- risk för falskt negativt test vid anamnes >1 vecka

- Åldersjusterad D-dimeranalys minskar andelen patienter som kräver bilddiagnostik

ÖVRIGA LABORATORIEANALYSER

- Hb, LPK, TPK (blodsjukdom?)
- CRP, kreatinin, Na, K, Ca, Alb (aktivitet? njursjukdom?)
- ALAT, ALP, PK(INR), APTT (leversjukdom?)
- Troponin, eller NT pro- BNP (hjärtpåverkan?)
- SaO₂ (hypoxi?)

BLODGASER (EV)

- Kan ha ett visst värde vid differentialdiagnostisk mot KOL
- Sänkt PaO₂ och/eller sänkt PaCO₂ är vanligt vid LE
- Normala blodgaser utesluter inte LE

EKG

- Sinustakykardi
- Arytmi t ex förmaksflimmer
- Högergrenblock, högerställd elaxel
- ST-T-förändringar i V1 – V3
- Normalt i 20-50 % av alla LE-fall

Bilddiagnostik

(vid kliniskt sannolik LE eller osannolik LE med positiv D-dimer)

Om bilddiagnostik inte är tillgänglig under jourtid kan den skjutas upp till nästa dag om LMH ges till individer med misstänkt LE utan hemodynamisk påverkan och utan kontraindikationer mot behandling.

Vid kliniskt osannolik LE eller negativ D-dimer skall positiva bilddiagnostiska fynd vara otvetydiga för initiering av behandling. Tveksamma fynd skall ifrågasättas och eftergranskas, eventuellt krävs kompletterande utredning.

REMISSENS UTFORMNING

Se avsnittet om diagnostik av DVT.

LUNGRÖNTGEN

- Differentialdiagnostik före DTLA (hjärtsvikt, massiv pleurautgjutning, pneumothorax, lobär pneumoni, etc) och för bedömning av V/P-scint
 - på patienter med dyspne och känd hjärtsjukdom bör lungröntgen utföras före DTLA, påvisas hjärtsvikt – skjut upp DTLA (risk för KMN), behandla hjärtsvikten ev under LMH-skydd och utvärdera sedan behovet av bilddiagnostik
- >50 % av patienter med LE har parenkymförtätningar/-infiltrat, atelektaser, pleuravätska och/eller högtstående diafragma
- Parenkymförtätningar/-infiltrat orsakad av pneumoni eller LE går sällan att skilja åt
- Normal lungröntgen utesluter inte LE

DATORTOMOGRAFI AV LUNGARTÄRER (DTLA)

FÖRSTAHANDSMETOD PÅ BASEN AV GOD TILLGÄNGLINGHET, SNABB UNDERSÖKNING, GOD MÖJLIGHET TILL DIFFERENTIALDIAGNOSTIK OCH FÅ INKONKLUSIVA UNDERSÖKNINGAR

- Negativ DTLA utesluter med få undantag behandlingskrävande LE
- Vid positiv DTLA skall höger-vänsterkammars (RV/LV) tvärdiameterkvot anges. RV/LV-kvot >1,0 indikerar högerkammarpåverkan, >1,5 ett allvarligt tecken
- Om inkonklusiv eller stark klinisk misstanke kvarstår – efterhör kvaliteten på undersökningen, överväg V/P-scint, US av benvenor eller förnyad DTLA
- Kan avslöja differentialdiagnoser (hjärtsvikt, aortaaneurysm/-dissektion, perikardvätska, massiv pleurautgjutning, tumor, emfysem, etc)
- Kontrastmedel - njurfunktion och övriga riskfaktorer för KMN, se sidan 12
- Vid risk för KMN: överväg annan metod alternativt-skjut om möjligt upp DTLA, ge LMH, hydrera och behandla underliggande riskfaktorer, speciellt när lungröntgen visar hjärtsvikt och reducera kontrastmedelsdosen med låg-kV-teknik

V/P-SCINTIGRAFI

- Överväg framför allt vid låg klinisk misstanke, unga patienter, normal lungröntgen, gravida och vid riskfaktorer eller kontraindikationer mot jodkontrast
- Negativ V/P scint utesluter med få undantag behandlingskrävande LE
- Begränsad tillgänglighet (endast kontorstid)
- Inga kontraindikationer
- Bedömning tillsammans med färsk (<24 timmar gammal) lungröntgen är av värde och rekommenderas speciellt vid V/P planar (se nedan)
- Om inkonklusiv eller stark klinisk misstanke kvarstår – överväg DTLA eller US av vener
- Utförs i regionen enligt 2 tekniker; med planar (V/P-planar, traditionell lungscintigrafi) och tomografisk bildtagning (V/P-SPECT)

V/P-PLANAR

- Bör undvikas som förstahandsmetod vid känd lungsjukdom
- Hög sensitivitet, varierande specificitet och måttlig till hög frekvens inkonklusiva fall
- Bedömning av V/P-planar utgår från sannolikhet för LE:
 - Hög sannolikhet = LE (vid konkordant klinisk bedömning)
 - Intermediär sannolikhet = inkonklusiv undersökning
 - Normal perfusion eller låg sannolikhet kombinerad med klinisk osannolik LE utesluter behandlingskrävande LE

V/P-SPECT

- Hög sensitivitet och specificitet
- Få inkonklusiva undersökningar (1-4%)
- Samtidig lågdos DT (V/P SPECT-CT) kan öka specificiteten på bekostnad av stråldos
- Klinisk sannolikhet samt hela mönstret utgör grund för bedömning

ULTRALJUD BENVENER

Primärt alternativ vid samtidiga symtom/tecken på DVT (20-50 % positiva), inte minst vid risk för KMN.

EKOKARDIOGRAFI

- För att påvisa högerkammarpåverkan - dilatation, invers septumrörlighet, förhöjt pulmonalstryck
- Kan kombineras med US av benets vener i samma seans
- Intrakardiell trombdagnostik
- För differentialdiagnostik - aortadissektion, hjärttamponad, hjärtinfarkt

LE-DIAGNOSTIK VID GRAVIDITET

- Om DVT symtom är US av benvener förstahandsmetod
- Lungröntgen
- DTLA eller (vid normal lungröntgen) scintigrafi
- V/P-SPECT i första hand om metoden är tillgänglig, 2 dagars protokoll, perfusion med reducerad aktivitet dag 1, efter första trimestern kan 1 dagars protokoll övervägas
- DTLA är ett adekvat alternativ vid patologisk lungröntgen eller om V/P-scint inte är tillgängligt
 - anpassade DTLA-protokoll med reducerad stråldos, hög kontrastmedelsdos och injektionshastighet p g a ökad blod- och hjärtminutvolym hos gravida
 - minimal stråldos till fostret om strålfältets nedre gräns är 10 cm ovan fostret

- jodkontrastmedel kan inducera hypertyreos hos moder med ökad risk ex autonom thyroideafunktion, men anses i engångsdos innebära liten risk för påverkan på fostrets thyroideafunktion
- klinisk användning av jod-KM har inte gett några hållpunkter för skadliga effekter (mutagena/teratogena) på foster men erfarenheterna är begränsade

BEHANDLING AV LE MED STABIL HEMODYNAMIK (NORMALT BLODTRYCK)

Alternativen A-D utgör förstahandsalternativ

A. Faktor Xa hämmaren Rivaroxaban

Tabl Xarelto® 15 mg x 2 under 3 veckor och herefter 20 mg x 1

B. Faktor Xa hämmaren apixaban

Tabl Eliquis® 10 mg x 2 i 7 dagar och herefter 5 mg x 2

C. Faktor Xa hämmaren edoxaban

Tabl Lixiana® 60 mg x 1 alternativt 30 mg x 1 vid eGFR <50 påbörjas efter minst 5 dagars LMH-behandling

D. Direkta trombinhämmaren dabigatran

Tabl Pradaxa® 150 mg x 2 påbörjas efter minst 5 dagars LMH-behandling

E. Lågmolekylärt heparin (LMH) eller fondaparinux, skall vid samtidig warfarinbehandling ges tills PK(INR) $\geq 2,0$, dock minst fem dygn.

- Inj **Fragmin**® (dalteparin) (25 000 E/mL) 200 E/kg x 1 s c (2-dosregim kan bli aktuell vid vikt >90 kg)
 - 0,4 mL x 1 s c vid patientvikt 45-56 kg
 - 0,5 mL x 1 s c vid patientvikt 57-68 kg
 - 0,6 mL x 1 s c vid patientvikt 69-82 kg
 - 0,72 mL x 1 s c vid patientvikt 83-90 kg, eller
- Inj **Innohep**® (tinzaparin) (20 000 E/mL) 175 E/kg x 1 s c
 - 8 000 E x 1 s c vid patientvikt 32-48 kg
 - 10 000 E x 1 s c vid patientvikt 49-59 kg
 - 12 000 E x 1 s c vid patientvikt 60-71 kg
 - 14 000 E x 1 s c vid patientvikt 72-82 kg
 - 16 000 E x 1 s c vid patientvikt 83-94 kg
 - 18 000 E x 1 s c vid patientvikt 95-105 kg
- Inj **Klexane**® (enoxaparin) (100 mg/mL) 1,5 mg/kg x 1 s c, alt 1 mg/kg x 2 s c, t ex vid fetma

Endosspruta 100 mg/mL

0,6 mL x 1 s c vid patientvikt 36-45 kg

0,8 mL x 1 s c vid patientvikt 46-59 kg

1,0 mL x 1 s c vid patientvikt 60-74 kg

Endosspruta 150 mg/mL

0,8 mL x 1 s c vid patientvikt 75-89 kg

1,0 mL x 1 s c vid patientvikt 90-111 kg

1,5 mg/kg x 1 s c vid patientvikt ≥ 112 kg

- Inj **Arixtra**[®] (fondaparinux)
 - 5,0 mg x 1 s c vid patientvikt <50 kg
 - 7,5 mg x 1 s c vid patientvikt 50-100 kg
 - 10 mg x 1 s c vid patientvikt >100 kg

F. Warfarin

Tabl *Warfarin Orion*[®] eller *Waran*[®] 2,5 mg, ges tillsammans med LMH enligt ovan tills PK(INR) $\geq 2,0$, dock minst fem dygn.

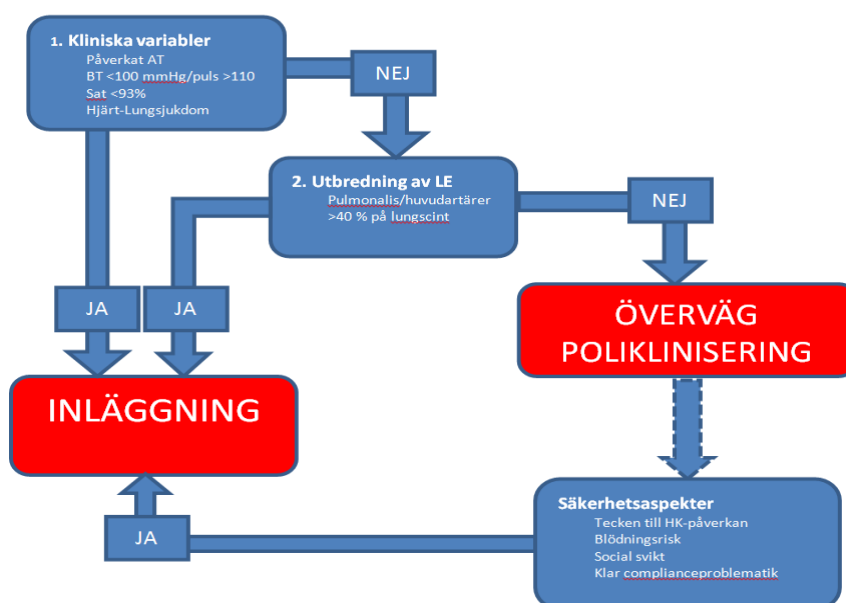
Dos: individuell beroende på ålder, vikt och genetiska faktorer, initialt t ex:

- 4–3–2 tabl i normalfallet
- 3–2–2 tabl vid hög ålder eller låg vikt
- PK(INR) dag 3 – 4 och sedan 2 ggr/v under inställning

Intensitet: PK(INR) 2,0 – 3,0

G. Omvårdnad

Vid opåverkat allmäntillstånd, normala vitalparametrar samt frånvaro av tecken till högerkammarpåverkan kan patienten polikliniseras, se figur. Inläggning bör övervägas vid förekomst av faktorer som komplicerar AK-behandling, samt om patienten har minskade kardiopulmonella reserver (kronisk lung eller hjärtsjukdom, utbredd LE).



Kontroller vid inläggning första dygnet efter påbörjad behandling

Blodtryck, puls, saturation var 4:e timme under första dygnet.

Fortsatt övervakning efter ordination.

Mobilisering

Efter individuell förmåga när behandling är insatt.

Sängläge vid uttalade symptom eller hemodynamisk påverkad patient.

H. Vena cava filter**Kan övervägas vid LE och**

- kontraindikation mot AK-behandling
- allvarlig blödning under AK-behandling
- använd om möjligt temporärt filter
- behandling efter samråd med läkare vid Kärlkliniken, SUS

LE med stabil hemodynamik (normalt blodtryck) och högerkammarpåverkan (positivt fynd avseende; EKO, DTLA, TnT, BNP eller EKG)

Dessa patienter bör läggas in för noggrann övervakning av vitalparametrar. BT-kontroll varannan timme 1:a dygnet. Det finns ingen entydig evidens för nyttan av trombolysbehandling men riskstratifiering bör göras och trombolys bör initieras vid klinisk försämring och om blödningsrisken uppskattas vara låg.

JOURVERSION - LE MED INSTABIL HEMODYNAMIK

LE med cirkulationspåverkan

ICD-NR I26.9

Diagnostik

SYMPTOM/TECKEN

- Allmänpåverkan
- Uttalad dyspné och takypné
- Takykardi
- Hypotension SBT <90 mmHg eller chockbild, d v s instabil hemodynamik
- Högerkammarsvikt

DIFFERENTIALDIAGNOSER

- Hjärtinfarkt
- Stor blödning
- Sepsis
- Hjärttamponad
- Pneumothorax
- Aortadissektion

DIAGNOSTIK

- DTLA (RV/LV-kvot >1,0 högerkammarpåverkan, >1,5 är ett allvarligt tecken)
- Ekokardiografi för bedömning av högerkammarpåverkan, ev intrakardiell tromb

Behandling

- Bolusdos med heparin 5 000 E initialt kan övervägas i avvaktan på diagnos
- Intermediär/Intensivvård
- Vid instabil hemodynamik föreligger indikation för trombolys. Beakta kontraindikationer
- Trombolys med rt-PA, t ex Actilyse 100 mg iv.
- 10 mg iv. under 1-2 min
- 90 mg iv. under 2 tim, max dos 1,5 mg/kg vid vikt under 65 kg. Följs av heparin iv. alternativt LMH i full dos och oral antikoagulation när patienten är stabil.

Viss evidens finns för att halverad dos Actilyse (50 mg under 2 tim) kan ha en likvärdig effekt med lägre blödningsrisk

KONTROLLER FÖRSTA DYGNET EFTER TROMBOLYSBEHANDLING

Puls, blodtryck och vakenhetsgrad kontrolleras varannan timme under 24 tim efter trombolysstart. *Vid svår huvudvärk eller nytillkomna neurologiska symtom skall DT hjärna utföras akut.*

KATETERBUREN / MEKANISK TROMBOLYS (TROMBEKTOMI)

Endovaskulär behandling med mekanisk trombektomi och/eller lokal trombolys kan trots svagt vetenskapligt underlag bli aktuell på patienter med med embolier i pulmonalis huvudstam eller lobärartärer och trombolysindikation enl ovan (hypotension) samt kontraindikation mot trombolys, eller vid utebliven förbättring efter systemisk trombolys. Dessa patienter skall diskuteras med läkare vid Kärlsektionen, SUS och vid behov med thoraxkirurg.

VENÖS TROMBOEMBOLISM - BAKGRUND

Mellan 1 och 4 % av befolkningen drabbas av VTE någon gång under sin livstid. Den årliga incidensen är 100-200 per 100 000 individer.

I flertalet fall av DVT i benet lossnar delar av tromben och emboliserar till lungorna. Ofta rör det sig om mindre trombosdelar som lossnar och besvären blir obetydliga och övergående. Detta illustrerar emellertid att DVT och LE ofta förekommer samtidigt som olika uttryck för samma sjukdom.

Symtomutvecklingen kan variera. Om tromben utvecklas snabbt och blir helt oklusiv hinner kollateralkärl inte utvecklas och symtomen kan bli dramatiska med flegmasi i benet, akuta buksymtom, njursvikt eller allvarliga centralnervösa symtom, beroende av vilken ven i kroppen som drabbats. Icke oklusiva tromber eller tromber som utvecklas långsamt och med liten eller ingen inflammatorisk reaktion kan å andra sidan vara symtomlösa och undgå klinisk upptäckt.

Symtomen på trombos i större och betydelsefulla vener beror sålunda på hur fort och hur fullständigt tromben blir oklusiv samt graden av inflammatorisk reaktion i det drabbade området.

VTE är en sjukdom med potentiellt allvarlig prognos och risk för komplikationer:

- Dödande LE
- Kronisk LE med pulmonell hypertension
- Posttrombotiska besvär
- Hög recidivrisk
- Död i förtid på grund av bakomliggande allvarlig sjukdom
- Behandlingskomplikationer

Riskmarkörer för VTE

Man bör skilja på tillfälliga och bestående riskmarkörer för att utveckla VTE. Till de förstnämnda hör situationer som innebär immobilisering och inaktivitet på grund av olycksfall med trauma, kirurgiska och ortopediska ingrepp varande mer än 30 min, men även flygresor >6-10 timmar. Vissa svåra invärtesmedicinska tillstånd kan också medföra en tillfälligt ökad risk för VTE, t ex septikemi, vaskuliter, cerebrovaskulär skada med benpares, inflammatorisk tarmsjukdom, nefrotiskt syndrom med hypoalbuminemi.

Graviditet och postpartumperioden innebär ökad risk för VTE liksom östrogenbehandling.

Myeloproliferativ sjukdom (polycytemia vera, essentiell trombocytos) medför en ökad risk för VTE och inte sällan med ovanlig tromboslokalisering som vena porta eller mesenterialvenor.

Maligna tumörsjukdomar åtföljs av en ökad trombosbenägenhet och ibland är VTE den första kliniska manifestationen av tumörsjukdomen. Även cancerbehandling med cytostatika ökar risken för VTE.

Bestående förhöjd risk för VTE föreligger vid ärftliga rubbningar med brist på en eller flera faktorer i koagulationssystemet där den vanligaste är APC-resistens p g a faktor V-mutation. Uppgift om tidig trombos hos nära släktingar är därför en riskfaktor för VTE, liksom anamnesuppgift om tidigare episod hos patienten själv.

Högre ålder är i sig en påtaglig riskmarkör för VTE.

Diagnostiska metoder

KLINISK BEDÖMNING

Klinisk bedömning är otillräcklig för diagnos och måste alltid kompletteras med en eller flera diagnostiska undersökningar. En klinisk strukturerad sammanställning med poängsättning för gradering av sannolikheten för VTE i kombination med en eller flera specialundersökningar har visat sig användbar för att begränsa utredningen speciellt vid kliniskt osannolik VTE (kliniskt score DVT sid 11 resp. LE sid 17). Då klinisk score anger att DVT resp. LE är osannolik och D-dimer analys är normal utesluter detta med hög säkerhet behandlingskrävande VTE och bilddiagnostik är överflödigt. Härigenom undviker man också den icke obetydliga risken för falskt positiv bilddiagnostik på patienter med kliniskt osannolik VTE.

AKUTA LABORATORIEPROVER

Blodstatus, CRP och kreatinin som kan indikera anemi, infektion eller njurpåverkan, ALAT och albumin är liksom PK(INR) markörer för leversjukdom. Troponin och BNP värderar eventuellt hjärtpåverkan vid LE. Anledningen till provtagningen är att kartlägga om någon sjukdom associerad till VTE föreligger samt att få utgångsvärden för kommande antikoagulationsbehandling (vikt, APTT, PK[INR]).

D-DIMER

Under fibrinolysen bildas D-dimer, fragment av tvärbundet fibrin, som kan analyseras i plasma. Ökad mängd fibrinfragment uppkommer vid alla tillstånd med ökad fibrinbildning och ökad fibrinolys, och är inte specifikt för VTE. Specificiteten är så låg (ca 40 %) att testet är oanvändbart för påvisande av VTE. Sensitiviteten är däremot hög > 90 %. D-dimer bidrar därför enbart till att utesluta, inte bekräfta VTE. Förutsättning är en validerad mätmetod och noggrant vald beslutsgräns. I primärvården bör D-dimertest endast användas efter samråd med klinisk kemiskt laboratorium och mottagande enhet. D-dimer i kombination med strukturerad klinisk gradering av sannolikheten för VTE har diagnostiskt värde vid klinisk osannolik DVT respektive LE. Ett negativt resultat kan då ge stöd för att avbryta fortsatt diagnostik. Det går sällan att använda D-dimer för att utesluta VTE hos ineliggande och äldre med svåra sjukdomar då förhöjda värden är mycket vanliga. Åldersjusterad D-dimeranalys minskar andelen patienter som behöver genomgå bilddiagnostik. Vid CRP-förhöjning kan man förvänta sig hög D-dimer. D-dimer stiger även ofta under graviditet, men ett negativt fynd kan även hos gravida vara av kliniskt värde. Falskt negativ D-dimer kan föreligga vid >1 veckas VTE anamnes.

ANTIKOAGULATIONSBEHANDLING VID VENÖS TROMBOEMBOLISM

Hepariner

Behandling med **låg-molekylärt heparin** (LMH), dalteparin (Fragmin[®]), tinzaparin (Innophep[®]) och enoxaparin (Klexane[®]) eller **fondaparinux** (Arixtra[®]) har i kliniska studier av DVT och LE varit likvärdigt eller bättre än (**ofraktionerat**) heparin avseende riskreduktion för ny propp, LE eller allvarlig blödning. Emellertid råder ännu osäkerhet om farmakokinetiken av subkutant tillfört LMH/fondaparinux vid **njurinsufficiens** (clearance <30 mL/tim), **excessiv övervikt** och **graviditet**. I dessa situationer kan därför behandlingen behöva monitoreras med antifaktor Xa-analys och ofraktionerat heparin användas. Vid tveksamhet kontakta koagulationsspecialist för diskussion.

Vid behandling under graviditet är LMH enda alternativ.

Vid **LE med instabil hemodynamik** saknas dokumentation för att LMH är likvärdigt med heparin i kombination med trombolytisk terapi. Under det akuta utredningsskedet av patienter där sjukdomsbilden talar för att trombolysbehandling kan bli aktuell är därför inledande intravenös bolusdos med ofraktionerat heparin att föredra eftersom dess effekt snabbare kan reverseras för att minska blödningsrisken vid eventuell trombolys. Heparinantidoten **protamin** är otillräcklig för reversering av LMH-aktivitet.

Perorala antikoagulantia

ABSOLUTA KONTRAIKATIONER MOT ALLA OLIKA TYPER AV PERORALA ANTIKOAGULANTIA VID VTE

- Pågående blödning, t ex CNS, mag-tarmkanal eller urinvägar
- Graviditet
- Okontrollerad svår hypertoni
- Grav hemostatisk defekt

Faktor Xa-hämmare

Faktor Xa hämmarna rivaroxaban *Xarelto*[®], apixaban *Eliquis*[®] och edoxaban *Lixiana*[®] kan användas för behandling av DVT och lungemboli, respektive som sekundärprofylax mot VTE. De två förstnämnda preparaten behöver inte initialt kombineras med LMH.

DOSERING

Xarelto[®]: 15 mg x 2 under 3 veckor och herefter 20 mg x 1. Dosreduktion vid GFR 15-49 mL/min: 15 mg x 2 i 3 veckor, herefter 15 mg x 1. Preparatet skall ej användas vid GFR <15 mL/min. Preparatet skall tas tillsammans med föda.

Eliquis[®]: 10 mg x 2 under 7 dagar och herefter 5 mg x 2. Används med försiktighet vid GFR <30 mL/min. Preparatet skall ej användas vid GFR <15 mL/min.

Lixiana[®]: 60 mg x 1 efter 5 dagars behandling med LMH i fulldos. Dosen 30 mg x 1 används vid GFR 15-50 mL/min, kroppsvikt <60 kg, eller samtidig behandling med ciklosporin, dronedaron, ketokonazol eller erythromycin. Preparatet skall ej användas vid GFR <15 mL/min.

Trombinhämmare

Pradaxa[®] måste dock i akutskedet av DVT och LE föregås av behandling med LMH under fem dagar. I normalfallet ges herefter preparatet i dosen 150 mg x 2. Vid ålder >80 år eller samtidig verapamilbehandling ges 110 mg x 2. Bör ej användas vid GFR <30 mL/min. Preparatet skall tas tillsammans med föda.

KONTRAIKATIONER FÖR ANVÄNDNING AV FAKTOR X- OCH TROMBINHÄMMARE

Leversjukdom, graviditet, amning.

BIVERKNINGAR

Blödning: Den viktigaste, vanligaste och mest allvarliga biverkningen.

PÅVERKAN PÅ LABORATORIEPARAMETRAR

Behandlingen behöver inte monitoreras. APTT och PK(INR) kan dock påverkas vid höga koncentrationer.

Alla behandlade patienter och deras njurfunktion bör följas regelbundet.

INTERAKTION MED ANDRA LÄKEMEDEL

Azol-antimykotika, HIV-proteashämmare, NSAID, acetylsalicylsyra, trombocytagerationshämmare, vissa cytostatika, CYP3A4-inducerare bl.a (rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, johannesört).

Angående interaktioner hänvisas till www.janusinfo.org.

K-vitaminantagonister

Det dominerande medlet bland AntiVitaminK (AVK)-preparat är **warfarin**. Det är väldokumenterat avseende riskreduktion för recidiv av VTE, men behandlingen kan vara svårstyrd och medför risker för blödningskomplikationer som kan vara allvarliga och t o m letala. Noggrann kontroll av warfarinbehandlingen är därför oundgänglig.

PREPARAT

	Preparatnamn	Tablett	Halveringstid	Startdos**	Underhållsdos/dygn*
warfarin	Waran® Warfarin Orion® (utan blått färgämne)	2,5 mg 2,5 mg	1-2 dygn 1-2 dygn	10,0 mg 10,0 mg	2,5-7,5 mg 2,5-7,5 mg

* Start- och underhållsdoserna skall uppfattas som ungefärliga och stor individuell variation förekommer.

OMSTÄNDIGHETER SOM ÖKAR RISKEN MED WARFARINBEHANDLING

- Graviditet: Risk för blödningar, fosterdöd, missbildningar och andra skador på fostret
- Känd blödningsbenägenhet: sjukdomar med defekt hemostas
- Tumör/ulceration i mag-tarmkanalen eller urinvägarna med blödningsbenägenhet
- Svår hypertoni: ökad risk för cerebral blödning
- Tidigare intrakraniell blödning. Varierande risk beroende på anamnes. Samråd med expertis rekommenderas (angiolog, koagulationsjour, neurolog eller neurokirurg)
- Grav leversjukdom: nedsatt syntes av koagulationsfaktorer med blödningsrisk
- Grav njurinsufficiens: komplicerad metabolism av såväl läkemedel som koagulationsfaktorer
- Steatorré: malabsorption av K-vitamin med blödningsrisk
- Stor risk för upprepade fall: gamla med yrsel, alkoholmissbruk, svår epilepsi
- Bristande följsamhet av ordination: t ex vid demens, alkoholmissbruk

- Hög ålder: ökad risk för både blödning och VTE; biologisk ålder bör beaktas
- Nutritionsproblem: t ex p g a infektion, malignitet, depression, missbruk
- Cytostatikabehandling av malign sjukdom: behandlingen ofta mycket svårstyrd
- Låg warfarindos: veckodoser <15 mg indikerar genetiskt betingad långsam metabolism av warfarin och dessa patienter har ökad blödningsrisk

BIVERKNINGAR

Blödning: Den viktigaste, vanligaste och mest allvarliga biverkningen. Svåra blödningar, intrakraniella och fatala har rapporterats variera mellan ~1-2 % per år. Förekomst av behandlingskrävande blödningar i mer än 2 % årligen vid enheter som sköter AVK-behandling anses inte motsvara acceptabel behandlingskvalitet.

Nedanstående biverkningar är i FASS rubricerade som ”sällsynta”:

<i>Gastrointestinalkanalen:</i>	Diarré
<i>Hud:</i>	Exanthen (ofta färgämnesutlöst), nekros, vaskulit
<i>Lever:</i>	Förhöjda leverenzymmer
<i>Övriga:</i>	Alopeci

Risken för hudnekros är ökad hos patienter med trombofili främst protein C- eller protein S-brist. Vid dessa mycket ovanliga tillstånd bör insättning av K-vitaminantagonister läkemedel ske i samråd med koagulationsläkare.

INTERAKTIONER

Warfarin kan interagera med ett flertal läkemedel (se tabell) och naturläkemedel.

ASA och NSAID-preparat bör undvikas under warfarinbehandling p g a blödningsrisken. Vid ischemisk hjärtsjukdom används kombinationen trombocytaggregationshämmare och orala antikoagulantia i speciella fall. Interaktionen mellan warfarin och antiepileptika som karbamazepin och fenytoin är känd sedan länge. Insättande eller utsättande av sådana läkemedel under oral antikoagulationsbehandling kan medföra att dosen warfarin drastiskt måste förändras.

Risken för interaktion med warfarin alltid måste beaktas så snart förändring sker av den övriga läkemedelsbehandlingen.

Warfarindosen måste ofta höjas då läkemedel nedan sänker PK(INR)		Warfarindosen måste ofta sänkas då läkemedel nedan höjer PK(INR)	
Antiepileptika	Fenemal, Tegretol	Antibiotika	Bactrim, Diflucan, Eusaprim, Ery-Max, Flagyl, Lexinor
Antibiotika	Ekvacillin, Heracillin, Rimactan	Antiarytmika	Cordarone, Rytmonorm
Övrigt	Imurel, Konakion	Analgetica	Alvedon, Panodil, Tramadol
		Antiepileptika	Fenantoïn

Dessa preparat kan kräva tätare PK(INR)-kontroller då de används tillsammans med Warfarin. Angående interaktioner hänvisas till www.janusinfo.org.

YTLIG TROMBOFLEBIT

ICD-nr I 80.0

Klinisk bild

En palpabel, ömmande kärlsträng i underhuden. Den ytliga tromboflebiten kan vara ett delfenomen i en mera utbredd trombotisering och hos patienter med ytlig tromboflebit utan synliga varicer bör DVT misstänkas.

Behandling

Dokumentationen är bristfällig när det gäller behandling av ytlig tromboflebit.

Hirudoidkräm eller NSAID gel 2 ggr dagligen under några veckor kan ge symtomlindring och majoriteten av patienterna har god effekt.
Kompressionsstrumpa vid behov.

Fondaparinux (Arixtra®) 2,5 mg sc x 1 är registrerat på denna indikation hos patienter med tromboflebit >5 cm lång, belägen >3 cm från inflödet i det djupa vensystemet. Behandlingstiden är 30-45 dagar.

Rivaroxaban (Xarelto®) 10 mg x1 har i jämförande studie mot Arixtra®, visat likvärdig avseende effekt och säkerhet vid en behandlingstid på 45 dagar.

LMH i halv behandlingsdos 2-4 veckor tills de akuta symtomen avklingat kan vara indicerat som symtomatisk behandling och profylaktisk åtgärd mot trombotisering av djupare kärl.

DJUP VENTROMBOS I BENET

ICD-nr I80.1, I80.2

Diagnostik

Klinisk bild – Differentialdiagnoser

Sjukdomsbilden vid DVT i benet är ospecifik och svårtolkad. Det är emellertid viktigt att bedöma den kliniska sannolikheten för DVT, t ex med hjälp av s k klinisk score (sid 11), eftersom det påverkar den vidare utredningen med D-dimertest och bilddiagnostik.

DVT kan aldrig säkert diagnostiseras enbart med klinisk undersökning och inte heller avfärdas om minsta misstanke kvarstår.

Differentialdiagnoserna är många och gör adekvat utredning än mer angelägen. Vissa av dessa tillstånd, t ex erysipelas, kan dessutom föreligga samtidigt med DVT och muskelhematom i vaden skall förstås inte behandlas med antikoagulantia.

Bilddiagnostik

ULTRALJUD (US)

US med kompression är förstahandsmetod vid diagnostik av DVT eftersom den är noninvasiv och har hög sensitivitet och specificitet vid symptomgivande DVT. Undersökningen är skonsam för patienten, kräver inga kontrastmedel och medger differentialdiagnostik av t ex bakercystor och hematom. Undersökning kan dock vara svår att genomföra på immobiliserade patienter, adipösa/ödematösa ben och vid utbredda sår eller inflammerade ömmande hudförändringar

Sensitiviteten är hög för diagnostik av DVT iv. femoralis och poplitea men lägre på underbenet även om teknik och erfarenhet kan förbättra detta. Ett negativt US inkluderande underbenets vener utesluter behandlingskrävande DVT med samma säkerhet som flebografi. Isolerade trombosor iv. iliaca och/eller cava inferior kan vara svåra att påvisa p g a skymmande tarmgas. Föreligger denna misstanke måste kompletterande undersökning ske med DT.

Förenklad undersökning omfattande enbart v femoralis och poplitea ned till konfluens av underbensvenerna, s k *proximalt US*, har högt diagnostiskt värde i kombination med klinisk sannolikhetsbedömning, D-dimer eller seriellt proximalt US. Denna undersökning bör dock alltid kombineras med riktad undersökning mot ev sytmatiskt område på underbenet. Proximalt US kan också kombineras med flebografi begränsat till underbenet. Enbart kompressionstest i ljumske och knäveck har sämre diagnostiskt värde.

Negativt proximalt US utesluter behandlingskrävande DVT i kombination med ENDERA:

1. klinisk osannolik DVT
2. negativ D-dimer test vid symtom <1 vecka

3. normal flebografi av underbensvenor
4. upprepat negativt proximalt US efter en vecka utan AK-behandling under mellantiden (risken för fatal LE under denna vecka är mycket låg)
5. påvisande av annan lesion som kan förklara symtomatologin

FLEBOGRAFI

Flebografi är referensmetod för diagnostik av DVT i ben och arm men har ersatts av ultraljud som förstahandsmetod. Undersökningen visualiserar de djupa venerna från foten upp till v iliaca och anses ha högre känslighet än ultraljud på underbenet, vid små isolerade trombosor och hos asymptomatiska patienter. Det diagnostiska kriteriet för DVT är *intraluminala kontrastomflutna fyllnadsdefekter*.

Begränsningar med flebografi:

- Svårt att påvisa ny DVT i posttrombotiskt förändrat kärlsystem
- DVT iv. femoralis profunda och muskelvenor på vaden kan förbises
- Blodströmningsförhållanden eller extern kompression kan ge upphov till kontrastfyllnadsdefekter som misstolkas som DVT eller tvärtom
- Ibland ses endast indirekta tecken på DVT, d v s ingen kontrastfyllnad av vissa venavsnitt. Detta kan bero på totalokkluderande tromb, subfasciellt ödem sekundärt till trombos, blödning och trauma, tumörkompression utifrån eller annan patologi

Vid osäkra flebografifynd skall kompletterande undersökning med ultraljud utföras.

Kontraindikationer mot flebografi:

- Infektion vid punktionsstället
- Tidigare anafylaktisk kontrastmedelsreaktion, risk för KMN

DATORTOMOGRAFI-VENOGRAFI

DT med iv. kontrastmedel från armen (med bildtagning i venfas efter 3 minuter) kan vara ett värdefullt komplement till US och flebografi för diagnostik av trombos v iliaca och cava inferior för att fastställa trombens proximala begränsning och eventuella bakomliggande orsaker. DT-venografi används p g a den ökade strålbeklastningen inte rutinmässigt i kombination med DTLA.

MAGNETISK RESONANSTOMOGRAFI (MRT)

MRT utan kontrastmedel kan vara av värde för diagnostik av trombosor iv. iliaca och cava inf hos gravida och patienter med kontraindikationer mot jodkontrast.

DIAGNOSTIK AV RETROMBOS

Åldersbestämning av DVT är svår både med US och flebografi. Vid US blir tromberna mer högekogena med åldern och vendiametern minskar. Flöde kan ses centralt i rekanaliserade tromber. Vid flebografi ses kronisk trombos antingen som ett okkluderat lumen med välutvecklade kollateraler eller ett rekanaliserat smalt oregelbundet lumen med destruerade klaffar. Båda undersökningarna kan vara vägledande i det enskilda fallet. Säkraste sättet att

diagnostisera retrombos är om trombos påvisas i ett tidigare icke engagerat vensegment. En negativ D-dimer torde dock med rimlig säkerhet utesluta färsk retrombotisering.

Behandling

Alternativen A-D utgör förstahandsalternativ

A. Faktor Xa hämmaren rivaroxaban

Tabl Xarelto® 15 mg x 2 under 3 veckor och herefter 20 mg x 1

B. Faktor Xa hämmaren apixaban

Tabl Eliquis® 10 mg x 2 i 7 dagar och herefter 5 mg x 2

C. Faktor Xa hämmaren edoxaban

Tabl Lixiana® 60 mg x 1 alternativt 30 mg x 1 vid eGFR <50 påbörjas efter minst 5 dagars LMH-behandling

D. Direkta trombinhämmaren dabigatran

Tabl Pradaxa® 150 mg x 2 påbörjas efter minst 5 dagars LMH-behandling

E. Lågmolekylärt heparin (LMH) eller fondaparinux, skall vid samtidig warfarinbehandling ges tills PK(INR) $\geq 2,0$, dock minst fem dygn

- Inj **Fragmin**® (dalteparin) (25 000 E/mL) 200 E/kg x 1 s c (max engångsdos 18 000 E, 2-dosregim kan bli aktuell vid vikt >90 kg)
 - 0,4 mL x 1 s c vid patientvikt 45-56 kg
 - 0,5 mL x 1 s c vid patientvikt 57-68 kg
 - 0,6 mL x 1 s c vid patientvikt 69-82 kg
 - 0,72 mL x 1 s c vid patientvikt ≥ 83 kg, eller
- Inj **Innohep**® (tinzaparin) (20 000 E/mL) 175 E/kg x 1 s c
 - 8 000 E x 1 s c vid patientvikt 32-48 kg
 - 10 000 E x 1 s c vid patientvikt 49-59 kg
 - 12 000 E x 1 s c vid patientvikt 60-71 kg
 - 14 000 E x 1 s c vid patientvikt 72-82 kg
 - 16 000 E x 1 s c vid patientvikt 83-94 kg
 - 18 000 E x 1 s c vid patientvikt 95-105 kg
- Inj **Klexane**® (enoxaparin) (100 mg/mL) 1,5 mg/kg x 1 s c, alt 1 mg/kg x 2 s c, t ex vid fetma

Endosspruta 100 mg/mL

0,6 mL x 1 s c vid patientvikt 36-45 kg

0,8 mL x 1 s c vid patientvikt 46-59 kg

1,0 mL x 1 s c vid patientvikt 60-74 kg

Endosspruta 150 mg/mL

0,8 mL x 1 s c vid patientvikt 75-89 kg

1,0 mL x 1 s c vid patientvikt 90-111 kg

1,5 mg/kg x 1 s c vid patientvikt ≥ 112 kg

- Inj **Arixtra**[®] (fondaparinux)
 - 5,0 mg x 1 s c vid patientvikt <50 kg
 - 7,5 mg x 1 s c vid patientvikt 50-100 kg
 - 10 mg x 1 s c vid patientvikt >100 kg

F. Warfarin

Tabl Warfarin Orion[®] *eller Waran*[®] 2,5 mg, ges tillsammans med LMH enligt ovan tills PK(INR) $\geq 2,0$, dock minst fem dygn.

Dos: individuell beroende på ålder, vikt och genetiska faktorer, initialt t ex:

- 4–3–2 tabl i normalfallet
- 3–2–2 tabl vid hög ålder eller låg vikt
- PK(INR) dag 3–4 och sedan 2 ggr/v under inställning

Intensitet: PK(INR) 2,0–3,0

G. Vena cava filter

Kan övervägas vid proximal DVT (i 1:a hand inom 1:a månaden efter diagnos) och

- kontraindikation mot AK-behandling
- allvarlig blödning under AK-behandling
- behandling efter samråd med läkare vid Kärlkliniken, SUS

BEHANDLINGSDURATION (SE ÄVEN SID 54)***Underbenstrombos***

Trombos i underbenet behandlas i 3 månader. Vid oprovocerat insjuknande eller kvarstående riskfaktor övervägs längre behandling.

Proximal trombos

Vid förstagångs-DVT kan behandling upp till 6 månader minska recidivfrekvensen utan ökade blödningskomplikationer vid proximal trombos. Vid oprovocerat insjuknande eller kvarstående riskfaktor övervägs tillsvidarebehandling redan vid förstagångs-DVT.

Recidivtrombos

Spontan recidivtrombos motiverar ofta tillsvidare behandling, individuella avvägningar avgör eftersom risken för blödningskomplikationer också ökar med längre behandling. **OBS! Vid behandling "tillsvidare" är det av största vikt att utvärdering och omprövning av behandlingen sker åtminstone en gång årligen av patientansvarig läkare.**

Vissa faktor Xa-hämmare kan vid långtidsbehandling efter 6 månader ges i reducerad dos (apixaban 2,5 mg x 2 respektive rivaroxaban 10 mg x 1) till patientgrupper definierade i FASS.

TROMBOLYS

Vid flegmasi och trombos i vena iliaca eller där ovan hos yngre individer med mer än måttligt uttalad lokalstatus kan *kateterstyrd lokal trombolys* med eller utan stentinläggning övervägas. Det finns vetenskapligt stöd för att metoden minskar risken för posttrombotiskt syndrom. Risken ökar dock för blödningskomplikationer.

Även kroniska proximala tromboser med uttalat posttrombotiskt syndrom kan rekanaliseras med framgång. Remiss till Kärlsektionen, SUS för bedömning.

OMVÅRDNAD

Fri mobilisering, ej överansträngning, högläge med benet i vila. Strukturerad patientinformation om praktiskt handhavande av antikoagulationsbehandling bör ges vid behandlingsstart. Denna bör innehålla information om risker och vinster, var prover kan tas, vem patienten ringer vid problem, interaktioner, kost/alkohol, blödningar, hur patienten gör inför en operation. En allsidig och regelbunden kosthållning rekommenderas. Patienten bör informeras om vikten av att meddela mottagningen vid nyinsättning av läkemedel och naturläkemedel med tanke på interaktionsrisken.

KOMPRESSIONSSTRUMPA - DIURETIKA

Alla patienter med DVT i benet oavsett utbredning bör erhålla knälång kompressionsstrumpa, kompressionsklass 1 (15-20 mmHg) i ca 1 månad. Kompressionsstrumpa, klass 2 (20-30 mmHg) kan därefter övervägas vid kvarstående svullnadstendens eller upplevd god symtomlindring.

Enligt klinisk erfarenhet kan diuretikabehandling vara av värde i fall med uttalat pittingödem.

Viktigt!

- Ge patienten ordentlig information om sjukdomens natur och dess orsaker
- Informera om skillnaden mellan arteriell och venös trombos. Många patienter oroar sig i onödan för hjärtinfarkt eller stroke!
- Informera om behov av profylax i samband med graviditet, operation och andra tillfällen med förhöjd risk
- Kompressionsstrumpor kan användas vid tillfällig immobilisering t ex långvarig flyg- eller bussresa

FLEGMASI

Vid hög DVT i benet med uttalat ödem och smärta kan den arteriella cirkulationen vara hotad och flegmasi föreligga. Trombolysbehandling med/utan stentinläggning kan då vara aktuell. Kriterierna för flegmasi är:

- *Bortfall av sensibilitet och funktion*
- *Avsaknad av perifera pulsar vid manuell dopplerundersökning*

VENA CAVA-FILTER

I situationer med akut DVT där antikoagulationsbehandling är absolut kontraindicerad kan endovaskulär inläggning av vena cava-filter övervägas. Avsikten är att skydda mot LE när risken för sådan bedöms som hög, t ex trombos i lår- eller bäckenvenor. Den vetenskapliga dokumentationen är dock bristfällig. Kortsiktig skyddseffekt är belagd, dock inte vad gäller dödlig LE. Långsiktigt finns ingen klinisk fördel påvisad, däremot föreligger en ökad risk för DVT-recidiv.

INDIKATIONER

- Kontraindikation mot AK-behandling (främst inom 1:a månaden efter diagnos)
- Allvarlig blödningskomplikation vid AK-behandling (främst inom 1:a månaden efter diagnos)
- LE trots adekvat AK-behandling

Filterinläggning bör ske i samråd med kärlspecialist och ställningstagande bör finnas till om filtret är avsett för temporärt eller permanent bruk. I förstnämnda fall bör filterextraktion planeras inom 1 månad.

KONTRAINDIKATIONER

- Inga absoluta. Försiktighet vid hög blödningsrisk och septiska tillstånd

KOMPLIKATIONER

- Risk för embolisering proximalt om filtret eller via kollateralsystem
- Risk för progress av ursprunglig trombos
- Filterrelaterade, bl a dislokation, läckage, cavastenos, extremitetsödem, DVT-recidiv
- Procedurrelaterade

Vid kontraindikation mot adekvat AK-behandling måste nackdelarna med filter vägas mot riskerna att lämna patienten utan behandling. Behandling med LMH i profylaxdos under 3 veckor minskar risken för lokal trombotisering under filtret.

Behandling i öppen eller sluten vård

Öppen vård

Flertalet patienter kan utan ökad risk behandlas polikliniskt.

Förutsättningen för detta handlingsätt är

- att patientens tillstånd i övrigt tillåter detta
- att andra omständigheter beaktas, exempelvis transportmöjligheter mellan sjukhus och bostad
- att inga kontraindikationer mot peroral antikoagulation finns

Sluten vård

Patienter där den akuta sjukdomsbilden eller andra omständigheter gör situationen komplicerad bör inleda behandlingen mot akut DVT på sjukhus. När så skall ske får bedömas från fall till fall. Nedanstående kriterier för primär behandling i sluten vård **kan användas som stöd för beslut** om vilken vårdform som skall väljas i enskilda fall:

- Hög ålder och/eller nedsatt allmäntillstånd
- Känd blödningsbenägenhet
- Komplicerande sjukdom (t ex svår hypertoni, leversjukdom, njurinsufficiens)
- Flegmasi eller uttalad lokalstatus med vilosmärta
- Mag-, tarm- eller urinvägsblödning <1 månad
- Intrakraniell blödning <6 månader
- Befarad dålig medverkan, t ex vid demens eller känt missbruk

LUNGEMBOLI

ICD-nr I26.9

LE är en allvarlig, potentiellt botbar sjukdom med kliniskt mångfasetterad symptombild och kan därför vara svårdiagnostiserad. Uppskattningsvis är incidensen av förstagångsinsjuknande i LE ca 25-100 per 100 000 invånare och år.

Kliniska symtom

Enbart anamnes är mycket osäker. De symtom som oftast förekommer är andnöd (>80 %), pleural smärta (70 %), ospecifik oro och ångest (50 %), hosta (50 %). Svimning kan vara enda symtom på LE (9 %). Upprepade ”pneumonier” kan vara ett observandum. Triaden feber, CRP-stegring och ”pneumoni-infiltrat” på lungröntgen kan i själva verket vara LE med infarkt/ischemiska blödningar. Pneumoni ger oftast feber initialt och senare dyspné och/eller hållsmärta, medan LE patienterna oftast debuterar med hållsmärta och/eller dyspné. Vid långvarig oklar lungfunktionsnedsättning bör diagnosen kronisk LE beaktas.

Akut cor pulmonale uppträder i ca 20 % av fallen. När obstruktionen av lungcirkulationen nått 30-50 % av lung-kärlbädden kan högerkammarens funktion påverkas till följd av ökande tryck. Kliniska tecken på högerkammarsvikt med dilaterade halsvener och galopptrytm uppkommer. I detta skede kan trycket i pulmonalkretsloppet falla ner inom normalgränserna. Kombinationen av dilaterad högerkammare och normalt pulmonalstryck är illavarslande.

Diagnostik

Vid klinisk misstanke om LE måste diagnostisk rimlig säkerhet uppnås. Att utesluta lungemboli är lika viktigt som att bekräfta diagnosen. Den kliniska sannolikheten för LE måste alltid vägas in. Förekomst av **riskfaktorer** för VTE ökar sannolikheten betydligt. Vid diskrepans mellan klinisk sannolikhet och diagnostiskt utfall bör diagnostiken i princip drivas ett steg längre.

Laboratorieparametrar

Normala blodgaser utesluter inte LE. Kontroll av blodgaser är enbart motiverat vid misstanke om eller tidigare känd lungsjukdom för att kunna dosera syrgas. I övriga fall följs O₂-saturationen. BNP och Troponiner är markörer för hjärtpåverkan som i studier visat sig ge prognostisk information.

EKG

Ca 20-50 % av patienter med LE har ett normalt eller oförändrat EKG. De vanligaste EKG-förändringarna är takykardi samt ospecifika ST-T vågs förändringar. Ibland förekommer nytillkomna tecken på högerkammarebelastning och akut cor pulmonale (stor P-våg i avledning II) i form av högersidig axeldeviation och inkomplett högersidigt

skänkelblock och T-negativiseringar i V1-V3 och/eller III och aVF (SI-QIII-TIII [S i avl I, Q i avl III, T-neg V1-V3]). Rytmrubbningar är vanligt.

Bilddiagnostik

Lungröntgen

Lungröntgen kan aldrig användas för att diagnostisera LE. Undersökningen görs för differentialdiagnostik och kan vara av värde för korrelation med fynd vid V/P-scint.

Differentialdiagnostiska fynd är bl a hjärtsvikt, pneumothorax och massiv pleurautgjutning. Hjärtsvikt är förenad med nedsatt njurgenomblödning och utgör en allvarlig risk för KMN. Därför bör lungröntgen alltid utföras på patienter där hjärtsvikt är en möjlig differentialdiagnos. Påvisas hjärtsvikt bör man helst skjuta upp en planerad DTLA, behandla hjärtsvikten i skydd av LMH, avvakta effekten och sedan på nytt värdera LE-misstanken innan ny bilddiagnostik genomförs.

Lungröntgen är sällan normal hos patienter med LE. Parenkymförtätningar/-infiltrat, atelektaser, lite pleuravätska och högstående diafragmavalv förekommer hos över 50 % av patienterna men är ospecifika fynd. Andra ospecifika eller svårtolkade fynd är oligemi och ipsilateral vidgning av a pulmonalis.

Den typiska infarkten/ischemiska alveolära blödningar är pleurabaserad och konformad med en avhuggen spets riktad mot hilus, ett fynd som emellertid även förekommer vid pneumoni, atelektas och neoplasi. Utseende, form, och lokalisation (vanligast basalt!) av *den ischemiska parenkymförtätningen* varierar dock betydligt och *kan inte differentieras gentemot en pneumonisk förtätning*. Därför är begrepp som ex parenkymförtätning, alveolär konsolidering, bronkopneumoni eller enbart infiltrat ospecifika ur etiologisk synvinkel. *Den kliniska bilden är avgörande* för om förändringarna skall tolkas som pneumoni eller om LE skall misstänkas.

Datortomografi av lungartärerna (DTLA)

Lungartärerna avbildas under första passagen av en iv. kontrastmedelsbolus. Akut LE ses som centrala fyllnadsdefekter omgivna av kontrastmedel eller utebliven kontrastfyllnad av ett artärsegment med normal eller lätt ökad vidd. Fynd talande för kronisk LE är exempelvis perifera fyllnadsdefekter, intraluminala membran, abrupta kaliberväxlingar i artärträdet, embolirester med förkalkningar och systemkollateraler. En fördel med tekniken är att andra tillstånd, t ex aortasjukdomar, tumörer, pleura- och perikardvätska och pneumothorax också kan diagnostiseras.

Den diagnostiska säkerheten är god för LE i större artärer och måttlig i segmentella artärer. För LE på subsegmentell nivå är sensitiviteten sämre. Den kliniska betydelsen av diagnostiserad LE enbart på subsegmentell nivå är oklar. Utveckling inom DT med nya tekniker kommer sannolikt att förbättra detektion och prognostisering av mer perifera embolier.

DTLA kan med hög säkerhet utesluta behandlingskrävande LE. Studier med uppföljning av patienter med klinisk sannolik LE och positiv D-dimer visar att risken för VTE under de närmaste 3 månader efter negativ DTLA och utan AK-terapi är låg (0,5-1,5 %). Andelen inkonklusiva DTLA är få (3-5 %)

Vid klinisk osannolik LE och/eller negativ D-dimer måste det primära DT-utlåtande ifrågasättas. DT-fyndet måste vara otvetydigt för att behandling skall initieras.

Det finns risk för överdiagnostik av LE orsakade av olika DT-artefakter främst vid solitära embolier på segment/subsegmentnivå. Undersökningar som visat isolerade subsegmentella LE bör alltid eftergranskas av radiolog med stor erfarenhet av DTLA då det positiva prediktiva värdet och överrensstämningen mellan olika bedömare vid sådana fynd är lågt. Om det föreligger tveksamhet att AK-behandla en patient med subsegmentell LE, t ex p g a blödningsrisk eller tveksam diagnos, bör man utesluta DVT med bilateralt proximalt US dag 1 och 7.

Anatomisk utbredning liksom kvoten mellan höger och vänster kammars tvärdiametrar (RV/LV kvot) kan användas för identifiering av riskpatienter som kan behöva särskild övervakning och ev trombolys, speciellt när ekokardiografi inte är tillgängligt. Beräkning av RV/LV kvot kräver ingen Ekg-trigging utan endast att hela hjärtat inkluderats i DT-undersökningen. RV/LV-kvot >1,0 indikerar högerkammarpåverkan, kvot >1,5 är ett allvarligt tecken. Obstruktionsindex och sekundära DT tecken på RV dysfunktion såsom buktande ventrikelseptum, truncus pulmonalis diameter, reflux iv. cava inf/levervenor har ett mer osäkert prognostiskt värde.

V/P-scint

Med V/P-scint avbildas regional ventilation och perfusion över hela lungorna. Ventilation studeras efter inhalation av en radioaktiv aerosol och perfusionen efter iv. injektion av isotopmärkta albuminaggregat. LE ses indirekt som en defekt perfusion med segmentell eller subsegmentell karaktär inom ventilerade områden, s k mismatch. Mismatch-mönster förekommer dock även vid andra tillstånd som kronisk LE, veno-occlusiv lungsjukdom, pulmonell vaskulit, samt vid tumorsjukdomar.

Mot V/P-scint finns inga kontraindikationer och metoden kan väljas vid kontraindikation mot DTLA. En logistisk nackdel är att V/P-scint bara utförs på kontorstid. V/P-scint utförs i regionen enligt 2 tekniker; med planar (V/P-planar) och tomografisk bildtagning (V/P-SPECT).

V/P-planar (konventionell lungscintigrafi) bedöms i regel efter sannolikhetsprinciper. Beroende av perfusions-/ventilationsmönstret uttrycks diagnosen akut LE i sannolikhetsgrader efter definierade kriterier. Det är viktigt att planar V/P-scint bedöms tillsammans med en aktuell lungröntgen och vägs mot den kliniska sannolikheten. Normal perfusionsfördelning utesluter LE. Områden med typisk mismatch, s k hög sannolikhet, ger diagnosen LE vid samstämmig klinisk sannolikhet. Är däremot den klinisk sannolikhet bedömd som låg bör vidare utredning med DTLA eller V/P-SPECT göras, liksom vid intermediärt fynd. Låg sannolikhet för LE i kombination med låg klinisk sannolikhet utesluter LE.

V/P-SPECT bedöms också utifrån klinik samt hela mönstret i bilden. Sensitiviteten är hög ner till segmentella och subsegmentella artärer. Jämfört med V/P-planar är specificiteten högre och antalet inkonklusiva undersökningar lägre. KOL, pneumoni och hjärtsvikt kan diagnostiseras. Metoden är numera tillgänglig på de flesta sjukhusen i regionen. Andra metoder ex. V/P SPECT, perfusion SPECT-CT kan sannolikt tillföra värdefull information och reducera andelen inkonklusiva undersökningar men behöver ytterligare utvärdering

Venundersökningar vid lungembolism

LE härrör till minst 90 % från DVT i nedre extremiteterna. Om man systematiskt undersöker benen hittas embolikällan i ca 70 % av fallen. Vid icke konklusiv planar V/P-scint eller DTLA kan man därför gå vidare med att undersöka om det finns DVT i benen.

Vid misstanke LE och samtidiga symtom och kliniska tecken på DVT kan primärt påvisande av DVT med US vara tillräckligt för att sätta in AK-behandling. US kan också användas som förstahandsmetod på patienter med relativa kontraindikationer mot kontrastmedel när V/P-scint inte finns tillgängligt.

Ekokardiografi

Används för bedömning av graden av högerkammarpåverkan vid LE. Patienter med nedsatt syremättnad och allmänpåverkan och/eller anatomisk massiv LE enligt bilddiagnostik (30-50 % av lungkretsloppet involverat) bör genomgå ekokardiografisk bedömning för ställningstagande till behov av trombolytisk behandling (Bilaga 2). Undersökningen får dock inte fördröja livsviktig behandling. Vid massiv LE är det inte helt ovanligt (10 %) med embolier i höger förmak. Hos en hemodynamisk instabil patient med klinisk misstanke på LE kan ekokardiografisk påvisande av höger-kammarbelastning eller förhöjt pulmonalstryck vara tillräckligt för att initiera trombolys.

Magnetisk resonansangiografi (MR-angio)

MR-angio har ännu ingen plats i rutindiagnostiken av VTE. Metoden kan användas i specialfall när annan teknik inte kan användas eller inte är konklusiv. MR-angio kan utföras med gadoliniumbaserade kontrastmedel eller enbart baserat på flödeskänsliga sekvenser utan kontrastmedel. Det sistnämnda kan vara en fördel på patienter med gravt nedsatt njurfunktion, hos vilka jodkontrastmedel kan inducera njurskador och gadoliniumkontrastmedel kan orsaka nefrogen systemisk fibros.

Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH)

Bakgrund

Fortfarande saknas handfasta rekommendationer kring långtidsuppföljning av akut LE. Patientens status efter antikoagulantibehandling utvärderas ofta inte tillräckligt och kvarstående symptom riskerar att missas. Efter akut LE kan rekanaliseringen av drabbade kärlavsnitt vara ofullständig. Detta och/eller reembolisering medför risk för utveckling av kronisk tromboembolisk sjukdom med pulmonell hypertension (CTEPH), som utvecklas hos 1-3,8 % efter akut LE. Sannolikt finns betydande underdiagnostik. I små artärer inom öppna delar av kärlträdet kan förändringar ses som påminner om idiopatisk pulmonell hypertension.

Utredning

Prognosen för denna patientgrupp är dyster utan behandling. Då behandlingsmöjligheter finns är det angeläget med strukturerade kontroller för att fånga upp CTEPH innan antikoagulantibehandling avslutas efter akut LE. Förhöjd D-dimer har viss korrelation till inkomplett rekanalisering men är ett osäkert diagnosinstrument. Patienter som inte är helt återställda kliniskt alternativt initialt haft massiv LE med Hk-påverkan bör utredas med UKG och V/P-scint. Ett normalt EKG utan tecken till Hk-påverkan i kombination med ett normalt pro-BNP talar också starkt emot CTEPH. Vid fynd talande för pulmonell hypertension utan annan uppenbar bakomliggande lungsjukdom eller vänstersidig hjärtsjukdom remitteras till specialiserat centrum för pulmonell hypertension vid SUS i Lund där kompletterande utredning innefattar bl a höger-hjärt kateterisering.

Behandling

Trombendartärektomi kan leda till uttalad förbättring av cirkulation och funktionsnivå. Operationsriskerna är dock inte försumbara och ingreppet måste föregås av ingående utredning och selektion. För patienter som inte är aktuella för kirurgi (möjligen även som "bridge" till operation) eller vid kvarvarande pulmonell hypertension efter operation kan medicinsk behandling vara ett alternativ i vissa fall.

Behandling av LE

Behandlingen av LE inleds med Heparin 100 E/kg så snart misstanken har väckts. Patienten är därmed antikoagulerad i 4 timmar och kan genomgå bildiagnostik och riskstratifiering (Bilaga 2).

Efter diagnos riskstratifieras patienten till någon av grupperna **hemodynamiskt instabila** (systoliskt blodtryck <90 mmHg, högrisk), **hemodynamiskt stabila med högerkammarpåverkan** (intermediär risk) och **hemodynamiskt stabila utan högerkammarpåverkan** (låg risk).

Vid låg risk inleds behandling med något av alternativen faktor Xa hämmare, LMH, LMH+warfarin eller fondaparinux+warfarin.

Vid intermediär risk inleds behandling med LMH i tvådosförfarande.

Vid hög risk övervägs trombolys, vid eventuell väntan på beslut inleds behandling med ofraktionerat heparin i infusion 5 000 E/mL enligt nedan.

Heparin iv.

Heparin 5 000 E/mL 4 mL (=20 000 E) blandas i 500 mL NaCl 9 mg/mL, initial infusionshastighet 30 mL/h. Bolusdos vid LE 150 E/kg (om >4 h sedan initial dos). Vid övergång från heparininfusion till LMH stoppas droppet och LMH ges i fulldos efter 1-2 tim. Det är angeläget att snabbt uppnå terapeutisk APTT-nivå (2-3 gånger basal APTT).

Rivaroxaban, apixaban, edoxaban och dabigatran

Se sid 35.

LMH och fondaparinux

Se avsnittet om DVT, sid 35-36.

Warfarin

Påbörjas i normalfallet dag 1. Om trombolys kan bli aktuell avvakta tills beslut fattats eller behandling givits.

Trombolytisk behandling av LE

Vid högrisk LE med instabil hemodynamik (hypotension [SBT <90 mmHg eller BT-fall >40 mmHg under 15 minuter]/takycardi/ hypoxemi trots syrgas) eller tecken på sviktande högerkammarfunktion (akut pulmonell hypertension med högerkammарbelastning) kan trombolys vara aktuellt (Bilaga 2). Beakta kontraindikationer! Patienten bör telemetriövervakas under monitorering av SaO₂ och BT. Effekten är bäst vid behandlingen nära insjuknandet, men effekt på högerkammарfunktionen har registrerats av trombolysbehandling som påbörjats upp till 2 veckor efter symtomdebut.

rt-PA (Actilyse®) ges enligt schema i FASS (bolus 10 mg, 90 mg som infusion under 2 tim; om vikt <65 kg totaldos max 1,5 mg/kg). Heparinbehandlingen avbryts under trombolysbehandlingen, men ev given LMH-dos utgör ej kontraindikation. Patienten bör ej ha APTT mer än maximalt 3 ggr över startvärde då trombolys påbörjas. Mät APTT efter avslutad tillförsel och därefter var 4:e timme tills värdet är nere på 2 ggr patientens basalvärde. Då återinsätts heparin utan bolusdos, alternativt LMH.

Kateterburen/mekanisk trombolys (trombektomi). Endovaskulär, mekanisk trombektomi kan trots svagt vetenskapligt underlag bli aktuell på patienter med embolier i pulmonalis huvudstam eller lobärartärer och trombolysindikation enligt ovan men kontraindikation mot trombolys, eller vid utebliven förbättring efter systemisk trombolys. Dessa patienter skall diskuteras med Kärlsektionen i Malmö och vid behov med thoraxkirurg.

Ny CT bör föreligga om systemisk trombolys redan givits. Endovaskulär behandling görs företrädesvis på hybridsal under narkosövervakning eller under generell anestesi beroende på hemodynamiskt status. Mekanisk trombektomi kan kombineras med lokal trombolys även på patienter med relativa kontraindikationer för systemisk trombolys eftersom dosen är mindre och ges lokalt. Aktuellt elektrolytstatus bör föreligga. Arytmibenägenhet är en relativ kontraindikation för behandling med system som inducerar hemolys.

Kirurgisk embolektomi utförs mycket sällan. Kan övervägas vid uttalat påverkad patient med absoluta kontraindikationer mot både trombolys och endovaskulär behandling.

Syrgas. Saturation >90 % skall eftersträvas. Detta i syfte att minska den pulmonella resistensen och förbättra hemodynamiken inom lungcirkulationen.

Vena cava filter. Hos en patient inom 1:a månaden efter LE-diagnos med absolut kontraindikation mot antikoagulationsbehandling bör man överväga att sätta in ett filter iv. cava, vilket fångar upp embolier från trombosor i benen. Skyddseffekten mot LE är hög (>90 %) (sid 36).

Omvårdnad

(se även kapitlet om DVT, sid 37-38)

Kontroller första dygnet (om ej trombolys). Blodtryck, puls, saturation varannan timme första 6 timmarna. Om stabilt därefter var 4:e timme första dygnet. Fortsatt övervakning efter ordination.

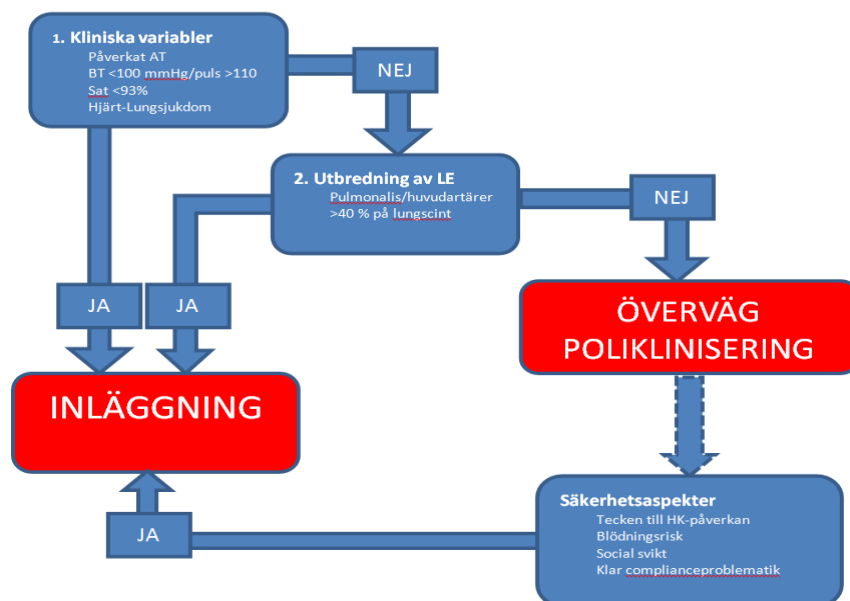
Kontroller första dygnet efter påbörjad trombolysbehandling. Övervakning av puls, blodtryck och vakenhetsgrad skall göras varannan timme under 24 tim efter trombolysstart. *Vid svår huvudvärk eller nytillkomna neurologiska symtom skall DT skalle utföras akut.*

Mobilisering. Mobilisering efter individuell förmåga när behandling är insatt. Sängläge endast vid uttalade symtom eller hemodynamiskt påverkad patient. Patienter som är syrgaskrävande får sitta på sängkanten och köras till toalett.

Vid smärta paracetamol i första hand. Vid uttalad inflammation och smärta kan COX-2 hämmare prövas några dygn.

Behandling i öppen eller sluten vård

Patienter med lågrisk-LE kan dock polikliniseras enligt nedan. Inläggning bör övervägas vid förekomst av faktorer som komplicerar behandling, samt om patienten har minskade kardiopulmonella reserver (kronisk lung eller hjärtsjukdom, utbredd LE).



TROMBOS I ÖVRE EXTREMITETEN

ICD-nr I80.8

Trombos i övre extremiteten utgör några procent av diagnostiserade DVT men har blivit vanligare i takt med att användandet av centrala venkatetrar ökat.

Primär trombos i övre extremiteten (=efforttrombos) uppträder hos yngre friska personer ofta efter fysiskt ansträngning (kroppsbyggare, boxare m m). Mekanisk påverkan av venen från trånga förhållanden mellan revben och nyckelben eller scalenusmuskulatur anses kunna vara bakomliggande orsak.

Sekundär trombos i övre extremiteten är en vanlig komplikation till användning av central venkateter och ibland till pacemakerinläggning. Malign sjukdom har rapporterats vara vanligare vid trombos i övre extremiteten än vid trombos i benet och kan ibland orsaka en mekanisk kompression av v subclavia/axillaris.

Vanliga symptom är svullnad, värk, inflammation och tecken på försvårat venöst avflöde. LE förekommer.

Utredning bör ske med ultraljud av armvenerna. Vid misstanke på centrala trombos i thorax (v subclavia, brachiocephalica och cava superior) bör DT utföras. Lungröntgen och ev DT av thorax bör också utföras med tanke på möjligheten av bakomliggande malignitet.

Behandling med LMH respektive perorala AK på samma sätt som vid DVT i benet. Fungerande central venkateter som orsakat trombos kan lämnas kvar under antikoagulantibehandling. Behandlingstiden bör vara minst 3 månader. Trombolys kan vara aktuell tidigt i förloppet (<2 veckor) vid uttalade stassymtom. Kompressionsbehandling kan användas och rekanalisering kan bli aktuell i speciella fall. Diskutera med kärlspecialist, SUS.

TROMBOS I CEREBRALA VENSINUS

ICD-nr I63.6 eller I67.6

Cerebral venös trombos är en ovanlig sjukdom som kan förekomma som ett relativt godartat tillstånd med långsamt förlöpande symptom på intrakraniell tryckstegring inklusive huvudvärk och ibland staspapiller, men också kan förlöpa med snabb utveckling av huvudvärk, fokal neurologi och kramper under loppet av timmar - dagar. Bakomliggande faktorer kan vara bl a trauma, malignitet, östrogentillförsel, infektion eller koagulationsrubbnig. Diagnosen bör alltid övervägas hos kvinnor med nytillkomna neurologiska symptom under graviditet eller puerperium.

Utredning. Diagnostik kan ske med antingen venös DT-angiografi (DTA) eller venös MR-angiografi (MRA). Samtidigt görs konventionell DT eller MR för att undersöka själva hjärnparenkymet. DTA anses mer robust och är tillgänglig alla dygnets timmar, medan MRA ibland kan ge upphov till svårtolkade signalmönster. Koagulationsutredning bör vanligtvis göras. Ögonkontroll är viktig eftersom intrakraniell tryckstegring med staspapiller kan ge synnedbättnig.

Behandling ges med LMH s c, (rekommenderas vid okomplicerad sinustrombos) gärna fördelat på två doser per dygn, alternativt iv. heparin initialt som i de flesta fall ger regress av symptom även innan fullständig rekanalisering sker. Denna behandling rekommenderas även vid hemorragisk infarkt, den vanligaste orsaken till blödningsinslag i hjärnparenkymet vid sinustrombos.

I fall med uttalade eller livshotande symptom *trots adekvat* heparinbehandling kan lokal, kateterledd trombolys övervägas. Sådan behandling ges vid Neurologkliniken i Lund.

Uppföljande behandling med orala AK ges som regel under 3-6 månader.

MESENTERIALVENTROMBOS

ICD-nr I82.8

Incidensen är i Malmö 1,8/100 000 invånare per år. Mortaliteten är 20-25 %, ofta p g a alltför sen diagnostik och manifest tarminfarkt. Mesenterialventrombos manifesterar sig vanligen med ospecifika buksmärtor under några dagar, illamående, kräkningar och diarré. Blödning från tarmen är sällsynt. Vid akut mesenterialventrombos föreligger det en klart ökad risk för tarminfarkt och peritonit.

Bakomliggande orsaker är koagulationsrubbningar, abdominell cancer, myeloproliferativ sjukdom, pankreatit, trauma, nyligen utförd splenektomi och levercirrhos.

Diagnosen ställs primärt med ultraljud eller DT med intravenöst kontrastmedel och bildtagning i portafas.

Behandling. Behandlingsdos LMH i 2-dosförfarande och tarmvila påbörjas omgående. Noggrann klinisk övervakning med upprepad bukpalpation. Laparotomi med eventuell tarmresektion övervägs vid försämring. Oral AK-behandling kan startas när buksmärtorna försvunnit helt och pågår vanligen i 6 månader. Recidivrisken är hög och förnyat ställningstagande till fortsatt antikoagulantibehandling efter 6 månader kan tas dels med stöd av en kontroll-DT för bedömning av rekanalisering av det portomesenteriella vensystemet, och dels med tanke på bakomliggande åkomma.

Prognosen avgörs av eventuell förekomst av tarminfarkt och av bakomliggande åkomma.

PORTAVENTROMBOS

ICD-nr I81.0

Prevalensen portaventrombos är 1,1 % i obduktionsmaterial. Portaventrombos orsakar 5-10 % av portal hypertension i västvärlden. Symptombilden är varierande och påverkas av bakomliggande sjukdom. Symptomen kan vara blödning från esofagusvaricer, splenomegali, trombocytopeni, buksmärter, ascites och anorexi. Förloppet kan vara akut eller kroniskt beroende på hur fort obstruktionen uppkommer. Isolerad portaventrombos utan utbredning till *vena mesenterica superior* yttrar sig sällan med buksmärter och leder nästan aldrig till tarmischemi.

Bakomliggande orsaker är intraabdominell infektion eller inflammation, cirrhos, carcinom, annan leversjukdom, myeloproliferativ sjukdom (mutationsanalys skall övervägas även vid normalt Hb, LPK och TPK) eller koagulationsrubbningar.

Diagnosen ställs primärt med ultraljud eller DT med intravenöst kontrastmedel och bildtagning i portafas.

Behandling riktas både mot den underliggande åkomman och mot manifestationer av portal hypertension såsom blödning från esofagusvaricer. Specifik behandling är i första hand antikoagulation med LMH och orala preparat.

Prognosen avgörs av ålder, leverfunktion och bakomliggande åkomma.

NJURVENTROMBOS

ICD-nr I82.3

Incidensen av njurventrombos är ofullständigt dokumenterad. Sjukdomen kan vara symptomfri och läka ut utan sequelae, men kan också orsaka flanksmärta, ömhet, mikroskopisk hematuri, hypertension och njursvikt. I nyföddhetsperioden är symptomen ofta dramatiska. I två tredjedelar av fallen engageras båda njurvenerna.

Bakomliggande orsaker. Njurventrombos är bland de vanligaste trombosformerna hos nyfödda, och är då ofta associerad med dehydrering eller hypotension. Hos vuxna ses åkomsten oftast vid trauma, malignitet, infektion, iatrogen skada vid kirurgi i området, koagulationsrubbnings eller nefrotiskt syndrom. Njurventrombos vid nefrotiskt syndrom anses orsakad av de koagulationsrubbnings som kan uppstå vid kraftig albuminuri.

Diagnosen ställs primärt med ultraljud eller DT med intravenöst kontrastmedel.

Behandlingen är i första hand medicinsk med LMH eller heparin följt av orala AK, tillsammans med behandling av eventuell bakomliggande grundsjukdom. Lokal trombolytisk behandling kan bli aktuell i utvalda fall.

RETINALVENTROMBOS

ICD-nr H34.8

Ocklusion av centralven eller grenven i retina är en vanlig orsak till snabbt debuterande synnedsättning. Ischemi i retina tycks vara den viktigaste bakomliggande orsaken och patienter med retinalvenstrombos har en ökad förekomst av de vanliga kardiovaskulära riskfaktorerna såsom hypertoni, lipidstörning, diabetes m m. Någon nytta av behandling med acetylsalicylsyra, heparin eller peroralt AK, eller med rutinmässig koagulationsutredning är inte dokumenterad.

I första hand rekommenderas behandling av eventuell bakomliggande grundsjukdom och kardiovaskulära riskfaktorer. Värdet av koagulationsutredning är lågt.

BEHANDLINGSTIDENS LÄNGD VID VENÖS TROMBOEMBOLISM

I beslutet om hur länge AK-behandlingen bör pågå efter en episod av DVT eller LE bör följande faktorer vägas in:

- Tillfällig eller permanent riskfaktor?
- Stark eller svag riskfaktor?
- Oprovocerad VTE?
- Patientens förmåga att genomföra AK-behandling.
- Risken för blödning
- Vadtrombos eller proximal trombos?
- Mobiliseringsgrad, övervikt, varicer
- Förekomst av posttrombotiska besvär
- Tecken på pulmonell hypertension
- Patientens egen inställning
- Svårighetsgrad av aktuell VTE

Riktlinjer för behandlingstider

3 månader	-Distal DVT i benet, armtrombos
6 månader	-LE -Proximal DVT i benet -Trombos på övriga lokaler
Tillsvidarebehandling bör starkt övervägas vid	- Oprovocerad DVT eller LE hos patienter utan hög blödningsrisk - Recidiverande DVT eller LE -Oprovocerad DVT eller LE med homozygot APC-resistens, antifosfolipidsyndrom, brist på antitrombin, protein S, protein C eller kombinerade trombofilier -LE med kvarstående pulmonell hypertension -Uttalat posttrombotiskt syndrom

Muskelventrombos kan vid uttalade symtom behandlas som tromboflebit (se ovan) alternativt med expektans och förnyat ultraljud.

Vissa NOAK kan vid långtidsbehandling efter 6 månader ges i reducerad dos (apixaban 2,5 mg x 2 respektive rivaroxaban 10 mg x 1) till patientgrupper definierade i FASS.

Ange i största möjliga utsträckning planerad behandlingstid vid utskrivning och utremittering av AK-behandlad patient. Tillsvidarebehandling skall omprövas årligen av patientansvarig läkare.

Recidivrisk efter venös trombos

Risken för recidiv efter en oprovocerad episod av VTE är 10 % under det första året och därefter ca 5 % per år under de närmaste åren. Provocerad trombos med en tillfällig stark riskfaktor t ex trauma, operation och graviditet har en årlig risk för recidiv < 3%. Patienter med aktiv cancersjukdom har 10-15% årlig risk för recidiv. Om tromben har utbredning på låret är risken för recidiv större än om den endast förelegat i underbenets vener. Hög ålder, manligt kön, BMI > 30 och förhöjd D-dimer nivå efter avslutad behandling innebär också en ökad recidivrisk men kvarvarande trombosrester på ultraljud är en mer osäker riskfaktor för recidiv.

Recidiv under pågående antikoagulantibehandling

Recidiv under pågående, effektiv AK-behandling *förekommer i praktiken enbart hos patienter med malign sjukdom eller allvarlig koagulationsrubbnings*. Förekomsten av venöst aneurysm i nedre extremiteten bör dock beaktas. Man bör eftersträva att behandla patientens grundsjukdom. Vid recidiv under pågående LMH-behandling kan man öka dosen med 25 % och vid behov ytterligare vid utebliven effekt. Vid recidiv under pågående NOAK-behandling bör man i första hand efterfråga följsamheten i behandlingen och om patienten vidhåller god följsamhet gå över till terapeutisk dos LMH. Vid recidiv under pågående terapeutisk warfarinbehandling bör man byta till terapeutisk dos LMH. Konsultera kärllmedicinsk alt koagulationsjour på SUS, Malmö för råd.

TROMBOSPROFYLAX VID OPERATION

Inledning

Risken för VTE ökar i samband med operationer och immobilisering vid vissa sjukdomstillstånd. Rutinmässig trombosprofylax till riskgrupper är en väl etablerad praxis. LMH är den dominerande metoden. God omvårdnad, t ex tidig mobilisering och infektionsprofylax, har trombosförebyggande effekt.

LMH är bättre än ofraktionerat heparin (UFH) både ifråga om effekt och blödningskomplikationer. Faktor Xa-hämmaren fondaparinux har bättre effekt än LMH vad gäller asymtomatisk DVT vid stor ortopedisk kirurgi. Dextran, som tidigare varit mycket använt som trombosprofylax, har likvärdig eller något sämre effekt än heparin. Acetylsalicylsyra (ASA) är omdiskuterat vid VTE-profylax. . Mekaniska metoder t ex kompressionsstrumpor är sämre dokumenterade än hepariner, men används vid t ex neurokirurgiska ingrepp.

Trombosprofylax vid ortopedisk kirurgi behöver inte nödvändigtvis påbörjas preoperativt utan kan startas tidigt, 4-8 timmar, efter operationen. Förlängd profylax kan vara indicerad vid höftkirurgi och vissa former av cancerkirurgi.

NOAK (dabigatran [Pradaxa[®]], apixaban [Eliquis[®]] och rivaroxaban [Xarelto[®]] kan användas för profylax av VTE vid elektiv höft och knäplastik.

Allmänkirurgi, gynekologisk och urologisk kirurgi

Indikation för profylax

- Laparotomi eller ingrepp av motsvarande storlek på patienter över 40 år
- Reoperation inom 30 dagar oavsett patientålder
- Operation på patienter med ökad trombosrisk oavsett ålder

Ökad trombosrisk föreligger vid t ex tidigare VTE, trombofili, malign sjukdom, hög ålder, fetma, utbredda varicer, benpars, uttalat benödem, operationstid >90 min, p-piller eller östrogenbehandling, graviditet, immobilisering >3 dagar, kronisk hjärt- eller lungsjukdom, inflammatorisk tarmsjukdom, kronisk infektion, autoimmun sjukdom, nefrotiskt syndrom, polycytomia vera och vid essentiell trombocytos.

Ej indikation för rutinmässig profylax

Mindre, okomplicerade ingrepp på patienter utan riskfaktorer ovan t ex

- appendectomi, operation för ljumskbråck, struma eller cancer mammae
- laparoskopiska operationer på yngre patienter
- TUR-P och TUR-B
- dagkirurgiska ingrepp

Profylaxmetod

LMH*

- Förstahandsmedel vid elektiva ingrepp
- Startas kvällen före operation eller 4-8 timmar postoperativt
- Bör pågå i 5-10 dagar och tills patienten är mobiliserad
- Förlängd profylax till 30 dagar kan vara indicerad vid cancerkirurgi och kan övervägas vid tidigare VTE eller multipla riskfaktorer för VTE
- Angående epidural- och spinalanestesi – se SFAI:s riktlinjer för intervall mellan LMH och punktion/katetermanipulation (i praktiken minst 10 timmar mellan LMH-injektion och spinalpunktion/katetermanipulation och minst 2 timmar omvänt)
-

FONDAPARINUX*

- Alternativ vid bukkirurgi och hög trombosrisk, t ex bukcancerkirurgi
- Har bättre effekt än LMH vad gäller asymtomatisk DVT
- Startas 6-8 timmar efter operation
- Bör pågå i minst 5-9 dagar och tills patienten är mobiliserad

Kontraindikationer mot resp försiktighet med trombosprofylax

- Hemofili eller annan ökad blödningsbenägenhet. Kontakta v b Koagulationscentrum, SUS
- Antikoagulationsbehandling. Kontakta v b AK-mottagning eller Koagulationscentrum, SUS
- Försiktighet vid samtidig ASA- eller NSAID-behandling
- Försiktighet med LMH och fondaparinux vid låg vikt (<50 kg) och vid nedsatt njurfunktion

Kärlkirurgi

Indikation för profylax och profylaxmetod

- Kärlkirurgi och endovaskulär behandling - LMH enligt punkt 1 ovan, vanligtvis under hela vårdtillfället

Ortopedisk kirurgi

Indikation för profylax

- Stor fraktur på bäcken, höft eller nedre extremitet eller skada av motsvarande omfattning
- Stor mjukdelsskada, amputation, parapares eller motsvarande risktillstånd
- Artroplastik på nedre extremiteten eller ingrepp av motsvarande storlek
- Stor ryggkirurgi
- Hälseneruptur, fotledsfraktur eller annat mindre trauma/ingrepp på nedre extremiteten, speciellt hos patient med ökad trombosrisk
- Operationstid >1 timme

Ökad trombosrisk föreligger vid t ex tidigare VTE, hereditet, trombofili, malign sjukdom, ålder över 40 år, fetma, utbredda varicer, benpares, uttalat benödem, operationstid >90 min, p-piller eller östrogenbehandling, graviditet, gipsning, immobilisering >3 dagar, kronisk hjärt- eller lungsjukdom, inflammatorisk tarmsjukdom, kronisk infektion, autoimmun sjukdom, nefrotiskt syndrom, polycytemia vera och vid essentiell trombocytos samt vid reoperation eller postoperativ infektion inom 30 dagar.

Ej indikation för rutinmässig profylax

- Mindre, okomplicerade ingrepp, t ex tå- eller fotoperation på patient utan riskfaktorer
- Fraktur på övre extremiteten
- Diagnostisk artroskopi på patient utan riskfaktorer

Profylaxmetod

LMH*

- Förstahandsmedel vid elektiva ingrepp
- Startas kvällen före operation eller 4-8 timmar postoperativt (24 timmar vid ryggkirurgi) vid elektiv operation
- Vid trauma påbörjas profylax snarast om inte spinal- eller epiduralanestesi planeras inom 10 timmar
- Bör pågå i minst 7-10 dagar och tills patienten är mobiliserad
- Förlängd profylax till 30 dagar kan vara indicerad vid t ex höftartroplastik, vid tidigare VTE eller vid multipla riskfaktorer för VTE
- Angående epidural- och spinalanestesi – se SFAI:s riktlinjer för intervall mellan LMH och punktion/katetermanipulation (i praktiken minst 10 timmar mellan LMH-injektion och spinalpunktion/katetermanipulation och minst 2 timmar omvänt)

FONDAPARINUX*

- Har bättre effekt än LMH vad gäller asymtomatisk DVT
- Kan vara indicerad vid höft- eller knäartroplastik samt vid höftfraktur
- Startas 6-8 timmar efter operation vid elektivt ingrepp

- Vid trauma ges initialt i stället LMH snarast om inte spinal- eller epiduralanestesi planeras inom 12 timmar
- Bör pågå i minst 5-9 dagar och tills patienten är mobiliserad
- Förlängd profylax till fyra veckor kan övervägas vid höftfraktur
- Vid epidural- och spinalanestesi rekommenderas 36 timmars intervall mellan fondaparinuxinjektion och spinalpunktion/katetermanipulation resp 8-12 timmar omvänt

PERORALA ANTIKOAGULANTIA*

- Behandling startas postoperativt
- 30 dagars behandling vid elektiv höftplastik, 10 dagars behandling vid elektiv knäplastik

***Preparat**

LMH

Fragmin® 5 000 E x 1 s c

Innohep® 4 500 E x 1 s c

Klexane® 40 mg x 1 s c

Fondaparinux

Arixtra® 2,5 mg x 1 s c

Perorala antikoagulantia

Pradaxa® 110 mg x 2

Eliquis® 2,5 mg x 2

Xarelto® 10 mg x 1

Kontraindikation mot resp. försiktighet med trombosprofylax

- Hemofili eller annan ökad blödningsbenägenhet. Kontakta v b Koagulationscentrum, SUS
- Antikoagulantibehandling – kontakta v b AK-mottagning eller Koagulationscentrum, SUS
- Pågående allvarlig blödning
- Försiktighet med trombosprofylax vid ASA- eller NSAID-behandling
- Försiktighet med LMH och fondaparinux vid låg vikt (<50 kg) och vid nedsatt njurfunktion

Spinal/epidural anestesi

En liten risk för epiduralt eller spinalt hematom finns om trombosprofylax med LMH kombineras med epidural/spinal anestesi. För att minimera denna risk bör följande beaktas:

- Om möjligt skall punktionen utföras tidigast 8-10 timmar (varierande tidsangivelse i olika rekommendationer) efter tillförelse av LMH i profylaxdos. Vid akuta operationer får risken för trombos vägas mot risken för blödningskomplikation i varje enskilt fall
- LMH bör ges tidigast 2 timmar efter ryggbedövning eller dragning av epiduralkateter
- Patienten bör ej stå på mer än ytterligare ett preparat med hemostaspåverkan (dextran, ASA, NSAID, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol) om spinalpunktion ska utföras

TROMBOSPROFYLAX VID IMMOBILISERING TILL FÖLJD AV AKUT INTERNMEDICINSK SJUKDOM

LMH (Klexane[®] 40 mg x 1 s c, Fragmin[®] 5 000 E x 1 s c, Innohep[®] 4500 E x 1 s c) och fondaparinux (Arixtra[®] 2,5 mg x 1 s c) är godkänt som profylax till patienter med kraftigt ökad risk för VTE vid tillfällig immobilisering på grund av akut sjukdomstillstånd som till exempel hjärtinsufficiens, andningsinsufficiens eller allvarlig infektion. De patientgrupper som kan komma i fråga är de med aktiv cancersjukdom, nefrotiskt syndrom, tidigare VTE, känd trombofili eller annan individuell riskfaktor. Enbart hög ålder och sängläge på grund av akut sjukdom anses inte ensamt utgöra indikation för profylax. LMH minskar inte risken för dödlig LE eller dödlighet hos svårt sjuka internmedicinska patienter. LMH minskar risken för VTE hos allvarligt sjuka internmedicinska patienter men antalet patienter som behöver behandlas för att undvika en symptomgivande trombos är högt. Till strokepatienter minskar heparinsubstanser ej dödligheten, men kan förebygga DVT utan symtom.

VENÖS TROMBOEMBOLISM OCH MALIGN SJUKDOM

Det föreligger en förhöjd risk för VTE hos patienter med malign sjukdom. Dessa patienter har ofta även ökad blödningsbenägenhet och andra läkemedel (t ex cytostatika) ledande till interaktionsrisk, bristande födointag mm vilket försvårar behandling med warfarin och NOAK-preparat.

Hos dessa patienter är LMH (dalteparin/Fragmin[®] och tinzaparin/Innohep[®]) eller faktor Xa-hämmare (apixaban/Eliquis[®], edoxaban/Lixiana[®], rivaroxaban/Xarelto[®]) väldokumenterade alternativ som behandling i minst 6 månader. Behandling med dalteparin kan efter första månaden reduceras till 75 % av fulldos. Valet av preparat vid cancerassocierad trombos bör styras av en individuell bedömning där cancertyp, blödningsrisk, läkemedelsinteraktioner och patientens egen inställning skall vägas in. Förlängd behandling efter 6 månader bör övervägas så länge patienten har en aktiv cancersjukdom.

Piccline-relaterad trombos

Katetern kan användas och sitta kvar om den fungerar, behövs och trombostatus svarar på antikoagulationsbehandling.

AK-behandling ska ges så länge katetern sitter kvar men minst 3 månader. Om katetern avvecklas bör detta helst göras tidigast efter 3-5 dagars behandling.

GRAVIDITET

Risken för VTE ökar 10-faldigt under graviditet. Riskökningen är tämligen jämnt fördelad under hela graviditeten, med den högsta risken omedelbart efter förlossningen. Epidemiologiska studier har visat att VTE förekommer vid ca 1/1 000 graviditeter. Under graviditet är trombosrisken ytterligare förhöjd vid tromboshereditet, trombofili, flerbörd, kejsarsnitt eller andra operationer, övervikt, immobilisering och obstetriska komplikationer. Hos kvinnor som tidigare har haft VTE är risken för ett nytt insjuknande i samband med en graviditet 10 %. Riskökningen kvarstår sedan ca 6 veckor efter förlossningen.

Riktlinjerna angående trombosprofylax bygger på de nationella rekommendationerna från den sk HEM-ARG-gruppen. Profylax under graviditet ges till alla kvinnor med tidigare VTE, VTE under aktuell graviditet samt kvinnor med motsvarande risk v g se nedan. Profylaxen startas i allmänhet i graviditetsvecka 12, förutom vid mycket hög risk då profylaxen startas så fort kvinnan är gravid eller ibland redan före graviditeten. Durationen postpartum är minst 6 veckor. Profylaxen ges vanligen i form av LMH subkutant i endos. I allmänhet behöver dosen inte ändras och antiFXa-aktiviteten inte kontrolleras.

Efter partus ges samma dos LMH som under graviditet i minst 6 veckor med första dosen 4 timmar efter förlossningen. Vid osteopeni ges profylax i stället med warfarin. Amning kan ske både vid behandling med LMH och med warfarin.

Observera!

Kvinnor som behandlas med peroralt antikoagulantium och planerar graviditet skall behandlas med LMH. Faktor Xa- och trombinhämmare har inte studerats hos gravida, och bör därför undvikas i denna patientgrupp. Warfarinbehandling är oförenligt med graviditet på grund av hög risk för fosterskador med såväl teratogena effekter som cerebrala blödningar med neurologiska sequelae. Risken anses vara särskilt stor i graviditetsvecka 6-9.

Venös tromboembolism under graviditet

Vid graviditet förekommer vanligtvis vänstersidiga bentromboser och det är vanligare med höga tromboser som är lokaliserade till bäckenvenerna. Vanliga symtom vid tromboser i bäckenet är buksmärter och ischiasliknande ryggsmärter. Vid LE och DVT proximalt samt distalt i benet är symtomatologin densamma som hos icke-gravida.

Diagnostik

Ett observandum är att D-dimer ofta stiger successivt under graviditeten och under tredje trimestern har majoriteten av kvinnorna förhöjd nivå. Ett negativt fynd är dock ändå av kliniskt värde.

DJUP VENTROMBOS

Ultraljudsundersökning är förstahandsmetod vid DVT-diagnostik. En negativ ultraljudsundersökning riktad mot hela benet ELLER ett negativt proximalt ultraljud kombinerat med endera 1) negativ D-dimertest, 2) seriellt proximalt ultraljud dag 3 och 7 (utan AK) eller 3) flebografi mot underbenet anses kunna utesluta DVT. Flebografi mot bäcken och buk bör i möjligaste mån undvikas p g a bestrålning av fostret.

LUNGEMBOLISM

DTLA eller scintigrafi med reducerad aktivitet är förstahandsmetoder vid LE-diagnostik. Fördelarna med DTLA är en mycket god tillgänglighet, snabb undersökning och möjlighet till differentialdiagnostik. Scintigrafi med enbart perfusion och reducerad aktivitet ger hög andel konklusiva undersökningar och lägre stråldos till modern jämfört med DTLA. Kontrastmedel behöver inte användas. OBS! snabb objektiv diagnostik och adekvat insatt behandling bör prioriteras före val av metod i de flesta fall. Vid symptom eller tecken på DVT bör UL vara förstahandsmetod för att indirekt ställa LE diagnosen.

MAGNETRESONANSTOMOGRAFI

MR har använts i begränsad omfattning under graviditet. Dess primära användningsområde är misstanke på isolerade trombosor i bäckenet eller för att bestämma höga trombosers utbredning i bäckenet då ultraljud ej kunnat ge konklusiva besked.

KONTRASTMEDEL OCH STRÅLNING

Stråldoserna till moder och foster vid DTLA och skintigrafi, med medföljande risker, måste betraktas som försumbara jämfört med de konsekvenser felaktig/försenad diagnostik kan få för både moder och foster. Riskerna med kontrastmedel och joniserande strålning vid röntgenundersökningar och elektromagnetisk exponering vid MR under graviditet avhandlas i kapitlet *Graviditet, kontrastmedel, stråldoser och MR*.

Diskutera gärna med bild- och funktionsdiagnostiker för att välja adekvat metod och tidpunkt för undersökning av gravida kvinnor.

Behandling

Behandling sker med LMH/heparin i terapeutisk dos. Dosen kan behöva ökas vid viktuppgång. Vid val av behandlingstid får individuell bedömning göras men en grundregel bör vara minst 6 månaders behandling vid LE respektive 3-6 månader vid DVT. Därefter har profylaktiska doser av LMH enl *Trombosprofylax vid graviditet* tillämpats (sid 65).

Trombocyter kontrolleras vid behandlingsstart, och om patienten tidigare har exponerats för heparin, även efter 2 veckor. Anti faktor Xa bör endast följas vid speciella omständigheter.

I samband med partus följer man *Handläggning i efterförloppet av förlossningen* (sid 66) och post partum kan man övergå till warfarin om den totala återstående behandlingstiden skulle överstiga 2 månader.

Trombosprofylax vid graviditet

Trombosprofylax bygger på de nationella rekommendationer som finns från den s k HEM-ARG-gruppen som driver valideringsarbete avseende poängssystem som ledning för trombosprofylax vid graviditet. I detta vårdprogram har vi dock valt att avvakta med introduktion av poängssystemet och förmedlar istället rekommendationerna i textform.

Profylax ges till alla kvinnor med tidigare VTE eller VTE under aktuell graviditet. Dessutom är trombosprofylax indicerad hos kvinnor med mekanisk hjärklaffprotes, antifosfolipidantikroppssyndrom och vid andra trombospreparerande tillstånd, ex hereditära rubbningar såsom antitrombinbrist. Profylaxen ges vanligen i form av LMH sc i endos; vid antitrombinbrist rekommenderas högre doser fördelat i 2 doser per dygn samt kontroll av antifaktor Xa-aktivitet. I allmänhet behöver anti-faktor Xa-aktiviteten inte kontrolleras och dosen inte ändras. Profylaxen bör startas senast graviditetsvecka 12-13 men variationer kan förekomma, durationen postpartum är minst 6 veckor.

- Patient med pågående AK-behandling för t ex antifosfolipidantikroppssyndrom eller mekanisk hjärklaffprotes och planerad graviditet handläggs i samråd med obstetriker eller koagulationsspecialist och ev kardiolog. LMH kan ges istället för warfarin redan inför planerad graviditet.
- Trombosprofylax ges som regel med start tidigt under graviditeten, till och med minst 6 veckor postpartum vid:
 1. Tidigare VTE
 2. Antitrombinbrist samt kombinerade trombofilitillstånd utan tidigare VTE. Individuell riskbedömning görs vid alla dessa tillstånd utifrån anamnes, klinik och trombofilitillstånd
- Trombosprofylax startas som regel vid förlossning och ges 6 veckor post partum
 1. Homozygot FV Leiden och homozygot protrombinmutation utan tidigare VTE.
 2. Kombinationer av kliniska riskfaktorer och trombofilitillstånd (heterozygot FV Leiden, heterozygot protrombingenmutation, protein C- och S-brist) utan tidigare VTE
- Trombosprofylax ges under minst 7 dagar post partum
 1. Protein C- och S-brist utan tidigare VTE och utan kliniska riskfaktorer
 2. Heterozygot FV Leiden och heterozygot protrombingenmutation utan tidigare VTE, med minst en klinisk riskfaktor
 3. Flera simultana kliniska riskfaktorer

Innan trombosprofylaktisk behandling påbörjas kontrolleras Hb, trombocyter, PK(INR), APTT.

Val av läkemedel - LMH kan ges såväl under graviditet som postpartum. LMH eller Waran® kan ges postpartum och interfererar ej med amning. Faktor Xa- och trombinhämmare är inte studerade i samband med amning och bör i denna situation

undvikas. Kvinnor med antifosfolipidantikroppssyndrom bör ha tillägg av lågdos ASA t ex Trombyl 75 mg 1 x 1 t.o.m graviditetsvecka 36.

Dosering - Under graviditet ges LMH x 1 s c (profylaxdos, se sid 65).

Handläggande i samband med förlossning

Vid inkomst till förlossningen tas följande prover: trombocyter, PK(INR) och APTT. Tidpunkten för den senaste LMH injektionen skall noteras.

Vid aktivt värkarbete avvaktar man med LMH som regel till 4 tim efter partus. Individuell bedömning får göras när nästa LMH dos kan ges om det blir en långdragen förlossning. Man kan då ge LMH profylaxdosen uppdelat på två doser, t ex Fragmin® 2 500 E x 2 alt Klexane® 20 mg x 2.

Om kvinnan skall ställas över på warfarin ges första dosen ca 3-7 dygn efter partus beroende på klinisk blödningsrisk.

Förlossningsepidual kan ges när PK(INR), APTT och TPK är normala (>100) och minst 10 timmar har förflutit sedan senaste LMH i profylaxdos givits. Epiduralkateter dras tidigast 10 timmar efter en LMH injektion. Tidpunkten för sättande samt dragande av kateter skall noteras. Vid behandlingsdos av LMH är förlossningsepidual vanligtvis kontraindicerad.

Sedvanliga obstetriska riktlinjer gäller beträffande hotell/BB vård, d v s kvinnor med LMH profylax behöver vanligtvis ej vara inlagda på BB.

Handläggning i efterförloppet av förlossningen

Bakgrund

Tiden efter förlossningen är förknippad med en ökad risk för VTE hos modern. Ett flertal riskfaktorer innebär en cirka 5 gånger ökad risk för VTE i puerperiet. Dessa kan utnyttjas för att bedöma risken:

- Ålder >40 år
- Övervikt (BMI >28 i tidig graviditet)
- Kejsarsnitt
- Hereditet för VTE
- Immobilisering >3 dygn
- Infektion vid förlossning
- Hereditär trombofili
- Preeklampsi
- Inflammatorisk tarmsjukdom
- Ablatio

Indikation för 6 veckors profylax efter partus (om ej annat är planerat)

- Alla kvinnor som fått trombosprofylax under graviditeten
- Kvinnor med minst 3 av ovanstående riskfaktorer

Indikation för korttidsprofylax (under vårdtiden, minst en vecka)

- Kvinnor med 2 riskfaktorer enligt ovan

Insättande av postpartum profylax

- Prover tas för trombocyter, PK(INR) och APTT
- Behandling sätts in inom 2-4 tim efter förlossning

Undantag

- Kvinnor med pågående onormal blödning, eller ökad blödningsrisk som t ex von Willebrands sjukdom eller trombocytdysfunktion. Von Willebrandfaktorn och trombocyternas funktion ökar under graviditet varför kontroll kan rekommenderas i graviditetsvecka 32-34 med tanke på handläggningen vid förlossningen och i puerperiet.

Vid nyinsättande av postpartum profylax (7 dagar eller 6 veckor) behövs prover ej tas, första dosen ges vanligtvis 4 tim efter förlossningen.

Vid fortsättning av profylax efter förlossningen påbörjas LMH i normaldos s c dagligen vid den tid patienten brukar ta sin spruta och/eller tidigast 4 tim efter förlossningen. Vid antitrombinbrist ges profylax i minst 3 månader (LMH eller warfarin).

Planerad warfarinbehandling (eller NOAK-om patienten inte skall amma) kan startas från och med 3-7 dygn efter förlossningen beroende på blödningsrisk.

Dosering: LMH profylax vid graviditet

Fragmin [®]	5 000 E s c dagligen x 1
Innohep [®]	4 500 E s c dagligen x 1
Klexane [®]	40 mg s c dagligen x 1

ÖSTROGENBEHANDLING

- Kvinnor med nära hereditet för VTE skall avrådas från användning av p-piller innehållande östrogen, oavsett vad eventuell koagulationsutredning visar
- Kvinnor som använder p-piller skall ges profylaktisk behandling i samband med kirurgiska ingrepp som innebär ökad trombosrisk. Inför större elektiv kirurgi bör p-piller utsättas närmaste månaden före detta och ersättas med annat lämpligt preventivmedel
- Kvinnor som drabbats av VTE skall inte använda p-piller innehållande östrogen såvida inte adekvat AK-behandling pågår
- Östrogensubstitution till kvinnor i klimakteriet är förenat med en viss ökad risk för VTE. Riskökningen, som är måttlig (ca 2-4 ggr), förefaller vara säkerställd och kan för vissa predisponerade kvinnor ha klinisk betydelse

GESTAGENBEHANDLING

Låg och mellandoserade gestagenbehandlingar anses inte öka risken för VTE. Högdos gestagen (p-spruta) bör dock undvikas.

UTREDNING AV BAKOMLIGGANDE ORSAK TILL VENÖS TROMBOEMBOLISM

Utredning bör inriktas på ärftliga eller förvärvade koagulationsdefekter, malignitet, myeloproliferativ sjukdom och i vissa enstaka fall vaskulit. Med lägre ålder ökar sannolikheten för koagulationsdefekter och med högre ålder ökar sannolikheten för bakomliggande malignitet. Då man inte kunnat påvisa att upptäckt av tumör inverkat på prognosen bör malignitetsutredning endast göras vid riktad misstanke. Varje patient kräver individuell bedömning avseende vad som utlöst trombosepisoden och bakomliggande orsaker.

Allmänt status

Noggrann anamnes och status. Härefter riktade undersökningar med utgångspunkt från detta; t ex gynekologisk undersökning, lungröntgen, F-Hb och PSA.

Koagulationsutredning

Görs i syftet att fastställa om en patient med VTE har ärftlig och/eller förvärvad trombofili (Tabell 1) av betydelse för antikoagulantibehandlingens längd och profylax i olika situationer. Recidivrisken för VTE är ökad vid vissa trombofilier och främst om flera av dessa förekommer samtidigt (Tabell 2) och förlängd antikoagulationsbehandling kan då övervägas. Vid ärftlig trombofili hos ett indexfall kan förstagrads släktingar utredas (sid 72) vilket kan ha betydelse för dessa i en risksituation.

Det saknas idag konsensus angående vilka patienter med VTE som skall utredas. Accepterat är dock att utreda patienter där sannolikheten att hitta en koagulationsrubbing är stor, d v s patient <50 år med tidigare VTE eller klar ärftlighet.

Vid koagulationslaboratoriet vid SUS (Tabell 3) analyseras koagulationsinhibitorerna **antitrombin, protein C och protein S**, brist på någon av dessa ger ökad trombosrisk. En **gendefekt i faktor V** (faktor V Leiden eller APC-resistensmutation) gör att aktiverat protein C (APC) inte förmår hämma faktor V adekvat vilket också ger ökad trombosrisk. **Protrombingenmutationen** är prokoagulant via höga protrombinvärden. I utredningen analyseras även **lupus antikoagulans** och **antikardiolipinantikroppar**, vilka dock ej är ärftliga. Betydelsen av förvärvad eller kongenital trombofili för insjuknande och recidivrisk avseende VTE framgår i Tabell 2. Vid eventuell släktutredning räcker det med att analysera den kända avvikelser. Ange därför alltid indexpatientens personnummer på remissen.

Tabell 1. Ärftliga och förvärvade riskfaktorer för VTE

<p>1. Ärftliga</p> <p><i>Vanliga 10-35 % hos oselekerade patienter med venös trombos</i> APC-resistens/ Faktor V Leiden mutationen PT mutation G20210A</p> <p><i>Ovanliga 1-3 % hos oselekerade patienter med venös trombos</i> Antitrombin-brist Protein C-brist Protein S-brist</p> <p><i>Mycket ovanliga <1 % hos oselekerade patienter med venös trombos</i> Fibrinogendefekter</p> <p>2. Troligen ärftliga Ökade nivåer av Faktor VIII, faktor XI eller fibrinogen*</p> <p>3. Förvärvade Kirurgi och trauma Immobilisering Cancer Hög ålder Tidigare venös trombos Graviditet P-piller och HRT Myeloproliferativa sjukdomar Antifosfolipidantikroppar (lupusantikoagulans/antikardiolipinantikroppar)</p>
--

* Faktor VIII och fibrinogen kan öka som en del i den akuta fasreaktionen

Remiss och provtagning för trombosutredning

Utredning under pågående antikoagulationsbehandling är oftast möjlig om det framgår av remissen vilket preparat patienten står på. Tolkningen kan dock påverkas och omkontroll krävas för tillförlitlig analys. Om möjligt, bör prov därför tas före insatt behandling alternativt 4 veckor efter avslutad warfarinbehandling, 2 dygn efter senaste NOAK dos eller 1 dygn efter senaste dos av LMH. Remiss kan hämtas från:

<https://vardgivare.skane.se/siteassets/2.-patientadministration/remisshantering-och-rutiner-for-vantande-patienter/lokala-tillagg/koagulation-sus-remiss-utredning-trombos-blodning.pdf>

Tabell 2

Trombofilitillstånd (förvärvade/ärfvliga)	Prevalens i befolkningen (%)	Prevalens hos patienter med VTE (%)	Riskökning för VTE (ggr)	Recidivrisk (Uppskattad)
Antitrombinbrist	0,02	0,8	10-20	+++
Protein C-brist	0,2	1	5-10	++
Protein S-brist	0,1	1	5-10	++
Faktor V* mutationen i heterozygot form	5-10	20-25	3-5	+
FV mutationen i homozygot form	0,1	3-4	30-40	+++
PT* mutationen i heterozygot form	2	6-7	3-5	+
PT mutationen i homozygot form	0,01	okänd	?	+(+)
P-piller	6	20	2-4	+
Tidigare VTE	2	14	>7	++
Lupusantikoagulans	1	10	10	++
Antikardiolipinantikroppar	2	10	5	+

*Faktor V = APC-resistens, faktor V Leiden, PT= protrombingenmutation

Tabell 3. Trombosutredning vid Koagulationslaboratoriet, SUS

PK(INR)	APC-resistens/FV-mutation
APT-tid	Protrombingenmutation
Antitrombin	Lupus antikoagulans
Protein C	Antikardiolipinantikroppar
Protein S	

Provtagning

Se Koagulationsutredning (trombos) i Analysportalen: <http://www.analysportalen-labmedicin.skane.se/viewAnalys.asp?Nr=361>

Sker provtagningen i det **akuta skedet** kan inflammation påverka vissa koagulationsfaktorer och behandlas patienten med LMH kan man se en sänkning av antitrombinnivån.

Sker provtagningen **under NOAK-behandling** uppkommer ofta falskt positiva svar avseende lupus antikoagulans. Det är oftast möjligt att ta bort NOAK-interferens i provet, men omkontroll kan krävas för tillförlitlig analys

Sker provtagningen **under warfarinbehandling** bör denna vara stabil. Vid bedömning av protein C och S tas då hänsyn till att patienten behandlas med AVK-läkemedel.

Vid graviditet och behandling med p-piller ses en sänkning av protein S. Vid bedömningen av protein S-värdet underlättas tolkningen om det framgår av anamnesen att patienten är gravid eller har p-piller.

Patientinformation trombofili och trombos

Hämtas från:

<https://vardgivare.skane.se/patientadministration/trycksaker/patientinformation/koagulation/ssjukdomar/>

Temporära riskfaktorer hos patienter med tidigare VTE

Flygresor på minst 6-10 timmar kan hos patienter med tidigare VTE med eller utan trombofili utgöra en riskfaktor. Värde av trombosprofylax finns dock ej visat. Det viktigaste är att röra på sig med jämna mellanrum under flygresan samt använda stödstrumpor bilateralt. NOAK eller LMH i profylaxdos kan ges resdagen och två påföljande dagar. ASA-behandling har ingen dokumenterad effekt. Patienten bör få intyg inför flygresan att han/hon medför läkemedel samt injektionsmaterial.

Utredning av asymtomatiska släktingar – varför?

0,1 % i befolkningen drabbas årligen av VTE. För asymtomatiska släktingar (första grad; barn, syskon, föräldrar) till patienter med trombofili och VTE kan man räkna med en ökad risk för VTE om trombofili föreligger enligt Tabell 4.

Tabell 4

Släkting	Förekomst av VTE (%)	Riskökning VTE
Ingen trombofili	0,1	
Antitrombinbrist	0,9-1,6	9-16
Protein C-brist	0,4-0,7	4-7
Protein S-brist	0,5-1,6	5-16
Faktor V* mutation	0,25-0,45	2,5-4,5

*Faktor V=APC-resistens, faktor V Leiden

Riskökningen är måttlig men vid additiva riskfaktorer (t ex operation, p-piller eller kombinerade trombofilitillstånd) ökar risken och det är i sådana situationer råd kan ges. Värdet av oselektiva släktutredningar finns ej visat, dock finns vetenskapligt stöd för att man kan förebygga venös trombos i familjer med trombofili och venös trombos. VTE är hos barn är mycket ovanligt även med genetiska riskfaktorer (1/100 000 och år). Barn bör ej utredas (undantag kan förekomma) förrän de kommit upp i tonåren.

HEPARININDUCERAD TROMBOCYTOPENI

Heparininducerad trombocytopeni (HIT) är en ovanlig biverkan till heparinbehandling som vanligen uppträder inom en vecka (5-7 dygn) efter påbörjad behandling med heparinsubstans. Vid HIT utvecklar patienten antikroppar av typen IgG riktade mot komplex av heparin och trombocytfaktor 4. Risken för HIT är sannolikt <1 % och är större för ofraktionerat heparin jämfört med LMH.

Om misstanke på HIT föreligger kan prov tas för analys vid koagulationslaboratoriet <https://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/laboratoriemedicin/remisser/koagulation-heparininducerad-trombocytopeni-hit.pdf>

Behandlingen med heparinsubstans bör avbrytas och behandling kan då ges med direkt trombinhämmare argatroban (Novastan®) eller fondaparinux (Arixtra®). HIT är mycket ovanligt och misstänkta fall bör diskuteras med Koagulationsjouren vid SUS.

KONTRASTMEDEL VID RÖNTGENUNDERSÖKNING

Nationella rekommendationer för jodkontrastmedel finns tillgängliga på hemsidan för Svensk Förening för Bild- och Funktionsmedicin, SFBFM, www.sfmr.se/sidor/riktlinjer/.

Relativa kontraindikationer

- Nedsatt njurfunktion och andra riskfaktorer som kan innebära risk för allvarlig kontrastmedelsinducerad njurskada (risk relaterad till planerad dos)
- Tidigare anafylaktisk kontrastmedelsreaktion (närvaro av narkosteam om undersökning måste utföras)
- Obehandlad manifesterad hypertyreos (måste blockeras med tyreostatika före undersökning)
- Myastenia gravis (beredskap för andningsstöd och annan livräddande behandling), patienter med bulbära symtom bör läggas in för ett dygns övervakning)

Kontrastmedelsnefropati (KMN)

Risk för KMN föreligger vid följande tillstånd:

1. GFR <45 mL/min
2. Multipla riskfaktorer, t ex GFR 45-60 mL/min, diabetes, dehydrering, makroproteinuri, levercirrhos, anemi, hypoxi, sepsis och intag av NSAID eller COX-2-hämmare
3. Chock eller hjärtinsufficiens (NYHA III/IV)
4. Nedsatt allmäntillstånd, instabil njurfunktion, IVA-patienter oavsett njurfunktion
5. Upprepade KM-undersökningar eller större kirurgiskt ingrepp de senaste dygnet

Remissen skall innehålla uppgifter om njurfunktion och andra riskfaktorer för KMN. Aktuellt p-kreatinin eller p-cystatin C skall finnas tillgängligt för

- patienter med känd/misstänkt njurfunktionsnedsättning eller andra riskfaktorer för KMN
- patienter ≥ 65 år
- inneliggande patienter (inte sällan multipla riskfaktorer)

Risken för njurskada måste relateras till grad av njurfunktionsnedsättning, förväntad kontrastmedelsdos och antalet riskfaktorer. Med moderna datortomografer kan kontrastmedelsdosen kraftigt reduceras om den anpassas till kroppsvikt och röntgenrörsspänningen reduceras till 80 kV (Bilaga 1a).

Vid risk för KMN väg risk mot nytta, diskutera med bilddiagnostiker angående alternativ metod eller skjut upp DTLA på hemodynamiskt stabila patienter i skydd av LMH för att garantera adekvat hydrering.

Hjärtinkompensation är en allvarlig riskfaktor för KMN. Vid påvisad hjärtinkompensation på lungröntgen bör man avvakta med DTLA och behandla inkompensationen, ev under skydd av LMH.

MR-kontrastmedel

Gadoliniumbaserade kontrastmedel kan orsaka nefrogen systemisk fibros (NSF), en potentiellt dödlig sjukdom. Risken för NSF med moderna makrocycliska Gd-kontrastmedel är dock mycket låg, även vid nedsatt njurfunktion. Noggrann risk/nytta bedömning görs vid $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kroppsyta, undersökning utan in kontrast bör övervägas.

Metforminbehandling

KMN kan leda till ackumulering av metformin med den allvarliga komplikationen laktatacidos (>50 % mortalitet). För att undvika denna komplikation gäller att:

- metformin sätts ut i samband med undersökningen
- undersökaren kontrollerar om en patient med diabetes mellitus tar metformin och att vederbörande är informerad om att hålla upp med medicinering efter undersökningen
- metformin återinsätts tidigast 48 timmar efter undersökningen och först sedan p-kreatinin kontrollerats, vilket primärt är remittentens ansvar

Graviditet, kontrastmedel, stråldoser och MR

Kontrastmedel

Det finns inga påvisade teratogena eller mutagena effekter av vare sig jod- eller gadoliniumkontrastmedel, men erfarenheterna under graviditet är begränsade. Vinsten av undersökningen bör vägas mot potentiell risk. Icke-kontrastmedelskrävande alternativ bör användas i första hand, d v s ultraljud och MR-sekvenser som inte kräver kontrastmedel. Måste en undersökning göras med kontrastmedel bör man välja en ur kategori B1 i FASS-texten.

En potentiell risk med jodkontrastmedel för fostret är påverkan på thyreoideafunktionen (hypotyreos). I studier på nyfödda fullgångna barn har inga effekter på deras thyreoideafunktion rapporterats efter att modern genomgått DTLA under graviditeten. Risken kan dock inte uteslutas på prematura barn (födda före 36:e veckan), vars thyreoideafunktion är omogen och bör kontrolleras ytterligare en vecka efter den obligatoriska neonatala screeningen enligt SFBFM:s rekommendationer.

Gravida med thyreoideasjukdom eller från områden med jodbrist kan riskera klinisk eller subklinisk hypertyreoidism (jod-Basedow) av jodkontrastmedel. Därför bör moderns thyreoideafunktion kontrolleras regelbundet under resten av graviditeten då thyreoidea-reaktionen kan dröja veckor till månader.

Stråldoser

På gravida utförs lungscintigrafi primärt enbart med perfusion och med reducerad aktivitet. Stråldosen till modern (0,6 mSv effektiv dos) och fostret (0,1-0,4 mGy absorberad dos) blir därmed avsevärt reducerad. Vid DTLA med den teknik som används i Region Skåne är

stråldosen till modern 2-4 mSv (effektiv dos) och till fostret <0,1 mGy (absorberad dos) under förutsättning att fostret inte direktbestrålas och moderns buk täcks med cirkulärt blyförkläde (Bilaga 1b). Strålfältets nedre begränsning bör vara beläget >10 cm från fostret, vilket också gäller vid flebografi. Den naturliga bakgrundsbestrålningen ger en genomsnittlig effektiv dos på cirka 3 mSv per individ och år medan fostret erhåller en absorberad dos på 1-2,5 mGy under graviditeten.

De stråldoser som kan drabba fostret vid scintigrafi, DTLA och flebografi ligger vida under gränsen där risken för missbildningar eller påverkan på cerebrala funktioner uppträder och indicerar abort (100 mGy) (se Bilaga 1b). Risken för induktion av letal cancer på modern har skattats till 1 per 10 000 bestrålade individer per mSv. Efter bestrålning av foster in utero har risken för ett barn att utveckla cancer före 15-års ålder skattats till 1 på 17 000 per mGy jämfört med den naturliga incidensen på 1 på 300-500 födda barn.

Således måste stråldoserna till moder och foster vid scintigrafi och DTLA betraktas som försumbara jämfört med felaktig diagnostik och de konsekvenser både under- och överdiagnostik kan få för moder och foster. Man bör dock i möjligaste mån undvika att utföra flebografi av bäckenet då det innebär direktbestrålning av fostret.

Gravida patienter kan undersökas med radiologiska metoder på misstanke VTE om:

- önskad information inte erhålls med ultraljud
- den röntgenologiska metoden inte kräver direkt bestrålning av fostret
- flebografi kan utföras för diagnostik av iliacatrombos (MR saknas/ej konklusiv) under förutsättning att adekvata strålskyddsåtgärder vidtas.

MR och graviditet

Vid MR används starka konstanta och varierande magnetfält samt radiovågor. Vid användning av MR har man ännu inte påvisat några deletära effekter på foster, men å andra sidan har man inte heller kunnat fastställa dess säkerhet.

Gravida patienter kan undersökas med MR på misstanke VTE om:

- önskad information inte kan erhållas med metoder som inte använder joniserande strålning (t ex ultraljud) och skulle i annat fall kräva direktbestrålning av fostret med joniserande strålning
- MR utförs med teknik som inte utnyttjar kontrastmedel annat än om det anses absolut nödvändigt

Undersökningsmetod för gravida bör alltid diskuteras med bild- och funktionsdiagnostiker.

ÅTGÄRDER VID BLÖDNINGSKOMPLIKATION

- Åtgärda blödningen och utred orsaken
- Gör uppehåll med oral AK-behandling och justera v b dosen
- Överväg att ge vitamin K vid warfarinbehandling
- Överväg att ge faktorkoncentrat vid allvarlig blödning
- **Praxbind**[®] kan användas hos patienter behandlade med dabigatran
- Till perorala faktor Xa-hämmare finns en godkänd och registrerad specifik antidot Ondexxya[®] som dock inte för närvarande används i kliniskt bruk varför faktorkoncentrat kan övervägas vid allvarlig blödning
- Konsultera gärna www.ssth.se och tag v b kontakt med Koagulationsjouren, SUS, Malmö

Allvarlig blödning

Med allvarlig blödning avses en symptomatisk blödning, som drabbar vitala organ och funktioner såsom hjärna, andningsvägar, ryggmärg, muskel (kompartmentsyndrom) eller gastrointestinalkanal. Vid misstanke på intrakraniell blödning under pågående warfarinbehandling är snabb diagnostik och behandling avgörande för prognosen. Vanligen krävs att PK(INR) minskas till <1,5 för att blödningen skall avstanna. För att snabbt åstadkomma detta ges till vuxna protrombinkomplexkoncentrat och vitamin K intravenöst.

Vitamin K

Vitamin K kan användas för att reversera effekten av warfarin. Det aktuella PK(INR)-värdet och dosen avgör reverseringseffekten, som dröjer flera timmar och är maximal först efter cirka 24 timmar. Vanligen är 2 mg tillräckligt för att sänka ett INR-värde från terapeutisk nivå, d v s 2,0-3,0 till <1,5 på 12-16 timmar.

Den intravenösa lösningen kan ges peroralt 1,0-5,0 mg, beroende på PK(INR) och klinisk situation. Stor dos, t ex 10 mg, kan ge resistens mot warfarin mer än en vecka, vilket kan vara en olägenhet om man avser att fortsätta warfarinbehandlingen.

- Konaktion[®] Novum, injektionsvätska, lösning 10 mg/mL

Protrombinkomplexkoncentrat m m

Protrombinkomplexkoncentrat (PCC) som innehåller faktor II, VII, IX och X, ger en snabb reversering av warfarineffekten utan att ge någon volymsbelastning

- **Ocplex**[®] pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE, 20 mL injektionsflaska. Vanligen ges initialt 10–30 IE/kg i v, d v s **500-1 500 IE**, beroende på PK(INR)-nivå och blödningens karaktär. (Samtidigt ges Konaktion[®] 10 mg intravenöst). Effekten sätter in omedelbart och varar upp till cirka 8 timmar och kan därefter behöva upprepas beroende på den kliniska situationen
- **Confidex**[®] pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE, 20 mL injektionsflaska. Vanligen ges initialt 10–30 IE/kg i v, d v s **500-1 500 IE**, beroende på PK(INR)-

nivå och blödningens karaktär. (Samtidigt ges Konakion® 10 mg intravenöst). Effekten sätter in omedelbart och varar upp till cirka 8 timmar och kan därefter behöva upprepas beroende på den kliniska situationen

- **PCC (Confidex® eller Ocplex®) bör användas vid allvarlig blödning associerad med warfarin. Målet är att få PK(INR) <1,5.**
Som regel behöver inte mer än 2 000 IE PCC ges. Vid allvarlig blödning associerad med warfarin och PK(INR) mellan 2,0 och 3,0 ges till person <60 kg 1 000 IE, >60 <90 kg 1 500 IE och >90 kg 2 000 IE. Vid allvarlig blödning associerad med warfarin och PK(INR) >3,0 ges till person <60 kg 1 500 IE, >60 <90 kg 2 000 IE och >90 kg 2 500 IE. Efter 15 minuter tas PK(INR) och vid behov kan ytterligare PCC ges.

Vid allvarlig blödning relaterad till po Faktor Xa-hämmare (Eliquis®, Lixiana® och Xarelto®) finns beprövad erfarenhet av att ge 2 000 E om < 15 tim sedan senaste dos och 1 500 E 15-24 tim sedan senaste dos.

- **Plasma** 15-30 mL/kg kan vara ett alternativ om faktorkoncentrat inte finns tillgängligt. Denna stora volym tar dock lång tid att infundera och kan belasta cirkulationen
- **NovoSeven®** ett rekombinant faktor VII-koncentrat, kan för närvarande inte rekommenderas på denna indikation p g a bristande dokumentation
- **Praxbind®** är en specifik hämmare av dabigatran som kan användas vid akut blödning eller behov av urakuta kirurgiska ingrepp. Preparatet ges 2,5 g iv. vid 2 tillfällen med 15 minuters mellanrum.

KONTAKT KOAGULATIONSCENTRUM, SUS

Koagulationsjouren nås dygnet runt via sjukhusväxeln, tfn 040-33 10 00 eller Hematologimottagning koagulation, SUS, tfn 040-33 23 92 i följande fall:

- Vid frågeställningar som rör koagulationsutredningar
- Vid frågeställningar som rör AK-behandlingslängd vid trombofili
- Vid trombosbehandling och profylax under graviditet
- Vid allvarliga blödningskomplikationer till följd av AK-behandling
- Om behandling med koagulationsfaktorkoncentrat övervägs, då felaktig dosering kan ge komplikationer

KONTAKT KÄRLSEKTIONEN, SUS

Kärlkirurg nås dygnet runt via sjukhusväxeln, tfn 040-33 10 00. Konsultläkare inom Kärlmedicin nås vardagar kl. 8-16 på samma nummer.

Kontakta gärna vid rådgivning rörande

- misstanke om flegmasi
- utbredd trombotisering där kateterstyrd trombolysbehandling kan vara aktuell
- kontraindikationer mot AK-behandling där v cava-filter kan bli aktuellt
- Inneliggande patienter med komplicerad VTE

BILAGA 1.

Riskstratifiering inför behandlingsval vid LE

Riskstratifiering baserad på förväntad tidig lungembolirelaterad död				
Mortalitetsrisk relaterad till lungembolism	Klinik (chock eller hypotension <90 mmHg)	Riskmarkörer		Potentiell handläggning
		Höger kammar dysfunktion¹	Myokard-skada²	
Hög (>15 %)	Ja	(Ja)^a	(Ja)^a	Trombolys eller trombektomi
Icke hög (3-15 %)	Nej	Ja	Ja	Inläggning övervakning
		Ja	Nej	
		Nej	Ja	
Låg (<1 %)	Nej	Nej	Nej	Tidig utskrivning eller poliklinisk behandling
1. BNP (brain natriuretic peptide), datortomografi eller ekokardiografi. 2. Hjärt-troponin, T eller I-positiv a) Vid chock/hypotension behöver inte höger kammars funktion/skada bedömas <i>European Society of Cardiology guidelines (www.escardio.org/guidelines)</i>				