

Venös tromboembolism

Vårdprogram för Södra sjukvårdsregionen

Utarbetat av Regionalt Medicinskt Råd Koagulation i Södra
sjukvårdsregionen på uppdrag av Regionvårdsnämnden

Marika Bajc, Klinisk fysiologi, Lund
Olle Bergström, Internmedicin, Växjö
Johan Elf, Internmedicin, Lund
Anders Gottsäter (ordf), Medicinsk angiologi, Malmö
Camilla Nilsson, Koagulationscentrum UMAS, Malmö
Ulf Nyman, Diagnostisk radiologi, Trelleborg
Catharina Stjärnberg-Elofsson, AK-mottagningen, Hässleholm
Peter Svensson, Koagulationscentrum UMAS, Malmö
Stefan Thörn, Internmedicin, Kristianstad

2009-06-29

Vårdprogrammet har granskats av oberoende specialister och berörda
personalkategorier i Södra sjukvårdsregionen. Dokumentet har en planerad giltighetstid
t o m 2012-11-30. Arbetsgruppen kommer att göra en årlig uppdatering.

För senaste version hänvisas till www.koagulationscentrum.umas.se

INLEDNING

Uppdrag

Regionala Medicinska Rådet Koagulation har på uppdrag av Regionvårdsnämnden i Södra sjukvårdsregionen tagit fram detta vårdprogram om venös tromboembolism (VTE). Det är en reviderad version av de vårdprogram som utkom 2003 och 2006. Regionala Medicinska Rådet Koagulation är ansvarigt för innehållet som skall uppfattas som riktlinjer och inte som direktiv. Vårdprogrammet ingår i en serie dokument från Rådet som berör olika aspekter på ämnet koagulation/antikoagulation vid tromboemboliska sjukdomar. Samtliga dokument finns tillgängliga på Koagulationscentrum UMAS hemsida www.koagulationscentrum.umas.se.

Målgrupp och underlag

Vårdprogrammet 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.

Vårdprogrammets omfattning och innehåll

Vårdprogrammet 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. Ultraljud av benvener resp datortomografi av lungartärer (DTLA) bedöms vara förstahandsmetoder vid bilddiagnostik. Handläggning av tromboflebit och massiv 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 samt problemen med stråldoser och tillförsel av kontrastmedel vid vissa tillstånd samt åtgärder vid blödningskomplikation.

Granskare

Arbetsgruppen vill tacka alla som lämnat synpunkter på vårdprogrammet. Särskilt tack till nedan nämnda kollegor som dessutom bidragit med textinnehåll inom sina respektive specialitetsområden:

Stefan Acosta, Kärlkirurgi, Malmö

Göran Benoni, Ortopedi, Malmö

Björn Ekmehag, Kardiologi, Lund

Andreas Herbst, Obstetrik och gynekologi, Malmö

Björn Jonson, Klinisk fysiologi, Lund

Arne Lindgren, Neurologi, Lund

Gunnar Sterner, Nefrologi, Malmö

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Inledning	3
Uppdrag	3
Målgrupp och underlag	3
Vårdprogrammets omfattning och innehåll	3
Huvudreferenser	7
Ordlista och förkortningar	8
Utredningsalgoritm	9
Jourversion – djup ventrombos (DVT)	10
Tromboslokalisering och ICD-nr	10
Diagnostik	10
1. <i>Klinisk bedömning</i>	10
2. <i>Laboratorieanalyser</i>	11
3. <i>Bilddiagnostik</i>	12
Behandling	13
Jourversion - tromboflebit	14
Behandling	14
Jourversion - lungemboli (LE)	15
Diagnostik	15
1. <i>Klinisk bedömning</i>	15
2. <i>Laboratorieanalyser och EKG</i>	16
3. <i>Bilddiagnostik</i>	17
Behandling	18
Jourversion – massiv lungemboli	19
Diagnostik	19
Behandling	20
Venös tromboembolism - bakgrund	21
Riskfaktorer för VTE	21
Diagnostiska metoder	22
Bilddiagnostik vid VTE	23
Antikoagulationsbehandling vid venös tromboembolism	23
Hepariner	23
Perorala antikoagulantia	23
Ytlig tromboflebit	26
Klinisk bild	26
Behandling	26
Djup ventrombos i benet	26
Diagnostik	26
Behandling	28
Vena cava-filter	31
Behandling i öppen eller sluten vård	32
Lungemboli	33
Kliniska symtom	33
Diagnostik	33
Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH)	36
Behandling av LE	37
Behandling i öppen eller sluten vård	39
Armventrombos	39

Trombos i cerebrala vensinus	39
Mesenterialventrombos	40
Portaventrombos	41
Njurventrombos	41
Retinalventrombos	42
Behandlingstidens längd vid venös tromboembolism	42
Recidivrisk efter venös trombos	43
Recidiv under pågående antikoagulantibehandling	43
Trombosprofylax vid operation	43
Allmänkirurgi, gynekologisk och urologisk kirurgi	44
Kärlkirurgi	45
Ortopedisk kirurgi	45
Trombosprofylax vid immobilisering till följd av akut internmedicinsk sjukdom	48
Venös tromboembolism och malign sjukdom	48
Graviditet	48
Venös tromboembolism under graviditet	49
Trombosprofylax vid graviditet	50
Handläggande i samband med förlossning	51
Handläggning i efterförloppet av förlossningen	52
Östrogenbehandling	53
Utredning av bakomliggande orsak till venös tromboembolism	53
Allmänt status	54
Koagulationsutredning	54
Remiss för trombosutredning	56
Provtagning för trombosutredning	56
När skall proverna för trombosutredningen tas	57
Patientinformation trombofili och trombos	57
Temporära riskfaktorer hos patienter med tidigare VTE	57
Utredning av asymtomatiska släktingar – varför?	57
Heparininducerad trombocytopeni	58
Kontrastmedel vid röntgenundersökning	58
Graviditet, kontrastmedel, stråldoser och MR	59
Antikoagulations- (AK-) mottagningen	61
Några tumregler för Waran [®] -behandling	61
Riktlinjer för handläggning av antikoagulantibehandling av patienter (med eller utan hjärtklaffklaffprotes) som skall genomgå operativa ingrepp	63
1. Flertalet patienter med AVK-behandling ("normal" risk)	64
2. Högriskpatienter	64
3. Patienter med mycket hög risk	65
4. AVK-behandlade patienter med hereditär eller förvärvad trombofili	65
Akuta kirurgiska ingrepp med krav på PK(INR) <1,5	66
Handläggning av AVK-behandling inför mindre ingrepp	67
Blödningskomplikationer till behandling med Waran [®] , heparin, LMH samt trombolys	67
Kontakt med Koagulationscentrum UMAS	68
Kontakt med Kärlkliniken, UMAS	68
Bilagor 1-6	69

HUVUDREFERENSER

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

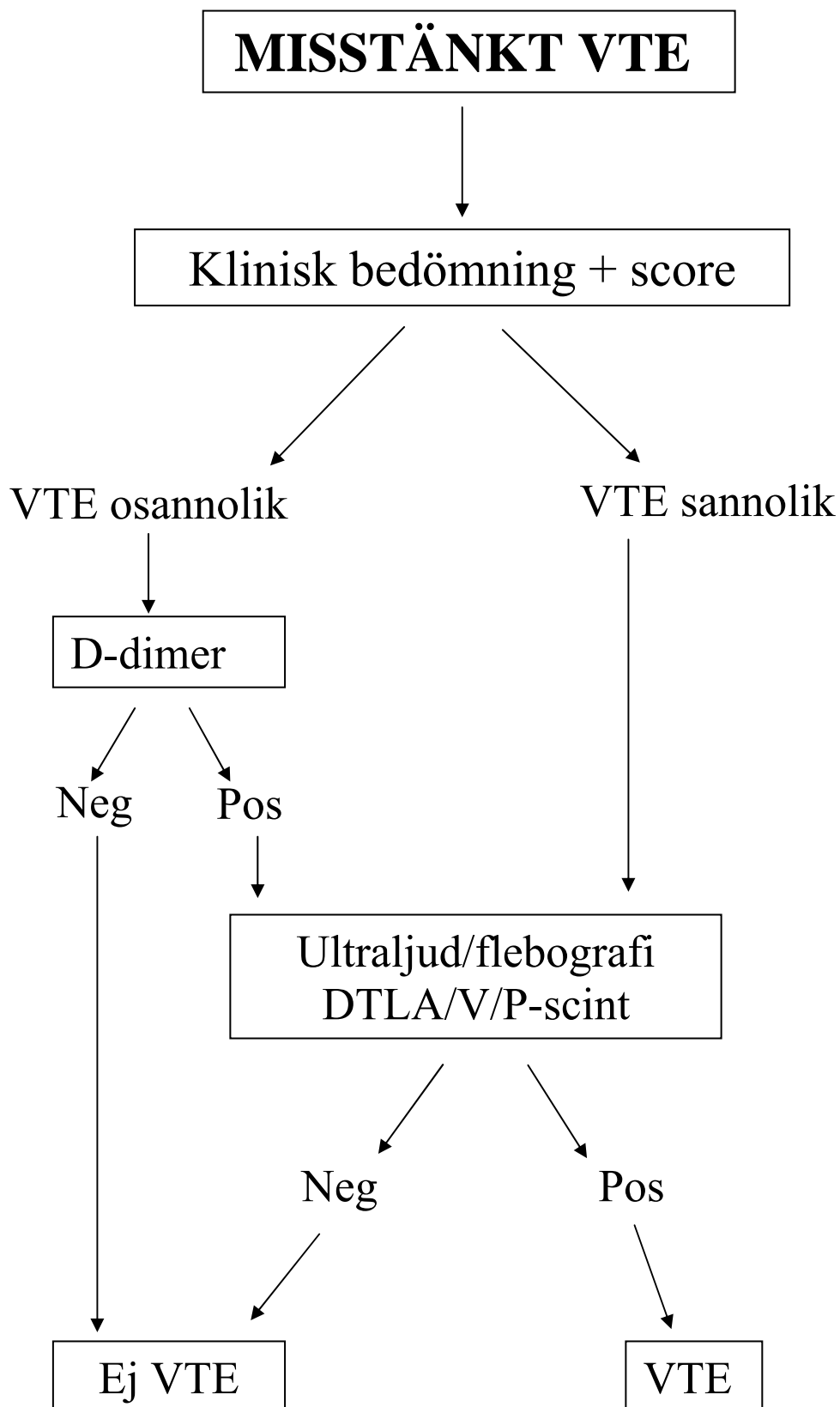
1. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
2. Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. En systematisk kunskapsöversikt. SBU 2002; volym I-III. www.sbu.se
3. Socialstyrelsens riktlinjer för vård av blodpropp/venös tromboembolism 2004. Faktadokument och beslutstöd för prioriteringar. ISBN 91-7201-880-1. www.sos.se
4. FASS 2009 www.fass.se
5. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008;29:2276-315.
6. Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere PJ, D'Orio V, et al. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. Radiographics 2006;26:23-39.

Kontaktperson gällande ingående referenser är Peter Svensson (peter.svensson@med.lu.se).

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, dvs. warfarin eller kumarinpreparat
<i>CTEPH</i>	Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension
<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>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>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

1. *Klinisk bedömning*

Risikfaktorer

- 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, polycytemi, essentiell trombocytos, hyperhomocysteinemi
- Östrogen (HRT), p-piller (kombination), graviditet och puerperium
- Aktiv cancer (behandling inom 6 månader eller palliativ behandling), autoimmun sjukdom
- Hjärtsvikt och KOL
- Infektion, inflammatorisk tarmsjukdom
- Nefrotiskt syndrom
- Central venkateter

Symtom/tecken

- Smärta och ömhet
- Svullnad, konsistensökning, ökat vadmängd, 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	≤1
DVT sannolik	≥2

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

2. Laboratorieanalyser

D-dimer

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

- Hög sensitivitet (missar få DVT)
- Låg specificitet (kan bli positiv även av t ex inflammation eller tumör)
- Högt negativt prediktivt värde (utesluter DVT vid kliniskt osannolik DVT)
- Risk för falskt negativt test vid anamnes >1 vecka

Övriga laboratorieanalyser

- Hb, LPK, TPK (blodsjukdom?)
- CRP, kreatinin, Na, K, Ca, Alb (aktivitet? njursjukdom?)
- ASAT, ALAT, ALP, PK(INR), APTT (leversjukdom?)

3. 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 LMH ges till individer med kliniskt sannolik DVT utan kontraindikationer mot behandling.

Vid kliniskt osannolik DVT skall positiva bilddiagnostiska fynd 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, ≥ 70 år, riskfaktorer för KMN, alla ineliggande
- Riskfaktorer för kontrastmedelsinducerad njurinsufficiens (KMN)
 - GFR < 60 mL/min, diabetes, hjärtsvikt, dehydrering, hypotension, hypoxi, anemi (se Nationella rekommendationer jodkontrastmedel: www.sfmr.se/sok/riktlinjer.htm)

Ultraljud (US)

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

Flebografi

- Tillförlitlig inom benets och armens olika vensegment, men inte helt säker inom muskelvener, v femoralis profunda och iliaca interna
- Kontrastmedel - överkänslighet? njurfunktion? diabetes? metformin?

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 - överkänslighet? njurfunktion? diabetes? metformin?

Magnetisk resonanstomografi

Komplement till DT/US vid misstänkt trombos i cerebrala vensinus/v iliaca på gravida

DVT-diagnostik vid graviditet

- Ultraljud 1:a handsmetod, iliacavener undersöks vb. i sidoläge
- Flebografi av v iliaca bör undvikas pga. direkt fosterbestrålning
- Behandlingskrävande DVT kan uteslutas med 1. US inkluderande underbenets vener, 2. Proximalt ultraljud i kombination med: a. negativ D-dimer, b. normal flebografi av underbensvener eller 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

1. Lågmolekylärt heparin (LMH) eller fondaparinux 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, i praktiken ofta avrundat till
 - 0,5 ml x 1 s c vid patientvikt 50 ± 10 kg
 - 0,7 ml x 1 s c vid patientvikt 70 ± 10 kg
 - 0,9 ml x 1 s c vid patientvikt 90 ± 10 kg och däröver, eller
- 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)
 - 5,0mg 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

2. Warfarin

Tabl Waran[®] 2,5 mg

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

Duration: individuell beroende på trombosutbredning, förekomst av tillfällig eller permanent riskfaktor, trombofili eller tidigare VTE, förslagsvis

- 3 mån vid distal trombos
- 6 mån vid proximal trombos
- Tillsvidarebehandling övervägs vid allvarlig trombofili (s 54), aktiv malignitet eller recidiv-VTE. Beslutet omprövas årligen

3. Omvårdnad, kompressionsbehandling m m

- Fri mobilisering, ej överansträngning, vid vila högläge med benet
- Antitrombosstrumpa, knälång, kompressionsklass 1 i ca 1 månad
- Kompressionsstrumpa, klass 2 därefter så länge svullnadstendens kvarstår, minst 6 månader

4. Vena cava filter

Kan övervägas vid proximal DVT och

- Kontraindikation mot AK-behandling
- Allvarlig blödning under AK-behandling
- Använd om möjligt temporärt filter
- Kontakta vid behov angiolog

5. Trombolys

Kan övervägas vid

- Flegmasia alba eller cerulea dolens dvs. påverkad arteriell cirkulation i benet
- Trombos iv. iliaca, v cava eller v subclavia
- Endovaskulär behandling med lokal trombolys kan vara att föredra framför generell trombolys
- Kontakta vid behov angiolog eller kärlkirurg

JOURVERSION - TROMBOFLEBIT

ICD-nr I80.0

Behandling

Begränsad tromboflebit

- Hirudoidkräm eller NSAID gel

Utbredd/migrerande tromboflebit

- Ultraljud/flebografi bör övervägas för att utesluta DVT, särskilt om varicer ej föreligger
- LMH i halv eller full dos 2-4 veckor
- Kompressionsstrumpa vid behov
- Kärlkirurgkonsult vid progress av tromboflebiten mot ljumske (hög underbindning?)

JOURVERSION - LUNGEMBOLI (LE)

ICD-nr I26.9

Incidens: 75 – 100/100 000/år

Diagnostik

1. *Klinisk bedömning*

Riskfaktorer

Se ovanstående avsnitt om DVT

Symtom/tecken

- Kan av praktiska skäl delas upp i ”centrala, massiva” och ”perifera”
- Varierar påtagligt från lindriga till mycket uttalade symtom
- Är för ospecifika för att ensamma tillåta säker diagnos

”Central, massiv” LE

- Akut dyspné, takypné, takykardi, oro
- Syncope, högerkammarsvikt, chock

”Perifer” LE

- Pleuritmärta, torrhosta
- Hemoptys, krepitationer

Differentialdiagnoser

- Hjärtsvikt
- Pneumothorax
- Pneumoni, pleurit, bronkit
- Astma, KOL, hyperventilation
- Perikardit, hjärtinfarkt, aortadissektion
- Stor blödning, sepsis, hjärttamponad

Klinisk poängbaserad bedömning (score) – LE

	Poäng
Kliniska symtom/tecken på DVT	3,0
Alternativ diagnos mindre sannolik än LE	3,0
Puls >100	1,5
Immobilisering >3 dagar eller kirurgi senaste 4 veckorna	1,5
Tidigare DVT	1,5
Hemoptys	1,0
Malign sjukdom	1,0
Kliniskt osannolik LE	≤4
Kliniskt sannolik LE	>4

Wells et al. Thromb Haemost 2000;83:416-20 och van Belle et al. JAMA 2006;295:172-9.

2. 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 (kan bli pos även även vid andra sjukdomar)
- Högt neg prediktivt värde (utesluter LE vid kliniskt osannolik LE)
- Risk för falskt negativt test vid anamnes >1 vecka

Övriga laboratorieanalyser

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

Blodgaser (ev)

- Kan ha ett visst differentialdiagnostiskt värde
- 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

3. 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 skall positiva bilddiagnostiska fynd vara otvetydiga för initiering av behandling, annars krävs kompletterande utredning.

Remissens utformning

Se avsnittet om diagnostik av DVT

Lungröntgen

- Differentialdiagnostik före DTLA (hjärtsvikt, pneumothorax, etc.) och för bedömning av V/P-scint
- >50 % av patienter med LE har parenkymförtätningar/-infiltrat, atelektaser, pleuravätska och/eller högstående diafragmavalv
- Parenkymförtätningar/-infiltrat orsakad av pneumoni eller LE går sällan att skilja åt
- Normal lungröntgen utesluter inte LE

Datortomografi av lungartärer

- Negativ DTLA utesluter med få undantag behandlingskrävande LE
- Höger-vänsterkammars tvärdiameterratio >1,5 indikerar högerkammarpåverkan
- Om inkonklusiv eller stark klinisk misstanke kvarstår – överväg V/P-scint eller US av vener
- Kan avslöja differentialdiagnoser (hjärtsvikt, aortaaneurysm/-dissektion, perikardvätska, massiv pleurautgjutning, tumor, emfysem, etc)
- Kontrastmedel - njurfunktion? diabetes? metformin? överkänslighet?
- Vid risk för KMN: överväg annan metod, skjut upp DTLA, ge LMH, hydrera och behandla underliggande riskfaktorer, speciellt när lungröntgen visar hjärtsvikt
- för radiologen: reducera kontrastmedelsdosen med 80 kV-teknik (www.sfmr.se/sok/publicerat.htm)

V/P-scintigrafi

- 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

- 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
- Kan avslöja differentialdiagnoser (KOL, hjärtsvikt, pneumoni)
- Klinisk sannolikhet samt hela mönstret utgör grund för bedömning
- För närvarande tillgänglig i Lund och Helsingborg

Ultraljud/flebografi av ben

Primärt alternativ vid samtidiga symtom/tecken på DVT (20-30 % positiva), inte minst vid risk för KMN

Ekokardiografi

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

LE-diagnostik vid graviditet

- V/P-scint med enbart perfusion med reducerad aktivitet 1:a handsmetod
 - ger minst stråldos till modern och obetydlig dos till fostret
- DTLA adekvat alternativ om V/P-scint inte är tillgängligt
 - hög kontrastmedeldos och injektionshastighet pga. högt cardiac output hos gravida!
 - reducera rörspänningen till 100 kV (oförändrad mAs) för reduktion av stråldos (2,5 mSv)
 - minimal stråldos till fostret om strålfältets nedre gräns är 10 cm ovan fostret
 - jodkontrastmedel kan ev. orsaka neonatal hypotyreos – kolla neonatal lab-screening
 - jodkontrastmedel kan inducera hypertyreos hos moder med autonom tyreoideafunktion
- US av benvener kan vara primärt alternativ vid DVT-symptom

Behandling

1. Lågmolekylärt heparin (LMH) eller fondaparinux tills PK(INR) $\geq 2,0$ dock minst fem dygn i enlighet med ovanstående stycke om DVT

2. Warfarin

Tabl Waran[®] 2,5 mg

Dosering och behandlingsintensitet i enlighet med ovanstående avsnitt om DVT

Duration: i regel 6 mån men kan vara individuell beroende på

- Emboliutbredning
- Förekomst av tillfällig eller permanent riskfaktor

- Allvarlig trombofili
- Aktiv malignitet
- Tidigare VTE

Tillsvidarebehandling övervägs vid:

- Massiv LE
- Kronisk LE (pulmonell hypertension, kvarvarande perfusionsdefekter vid V/P-scint eller kontrastdefekter vid DTLA)
- Allvarlig trombofili
- Aktiv malignitet eller
- Recidiv-VTE

Beslutet omprövas årligen.

3. Omvårdnad

Kontroller första dygnet efter påbörjad behandling

Blodtryck, puls, saturation varannan timme första 6 timmarna.

Om stabilt därefter 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.

JOURVERSION – MASSIV LUNGEMBOLI

LE med cirkulationspåverkan

ICD-nr I26.9

Diagnostik

Symtom/tecken

- Allmänpåverkan
- Uttalad dyspné och takypné
- Takykardi
- Hypotension, ev. chock dvs. instabil hemodynamik
- Högerkammarsvikt

Differentialdiagnoser

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

Diagnostik

- DTLA (Höger-vänsterkammar tvärdiameterratio >1,5 indikerar högerkammarpåverkan) eller V/P-scint
- Ekokardiografi för bedömning av högerkammarpåverkan

Behandling

- Bolusdos med heparin 5 000 E initialt kan övervägas i avvaktan på diagnos
- Intensivvård
- Vid instabil hemodynamik föreligger indikation för trombolys som också kan övervägas vid högerkammarpåverkan med stabil hemodynamik. Beakta kontraindikationer. Om ej trombolys behandla som övriga LE
- 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. Följes av heparin iv. alternativt LMH i full dos och warfarin

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 skalle utföras akut.*

VENÖS TROMBOEMBOLISM - BAKGRUND

Mellan 1 och 4 % av befolkningen drabbas av VTE någon gång under sin livstid. Den årliga incidensen är 160-200 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 och får ses som olika uttryck för samma sjukdom.

Symtomutvecklingen kan variera åtskilligt. Om tromben utvecklas snabbt och blir helt oklusiv hinner kollaterala kärl 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

Risikfaktorer för VTE

Man kan skilja på tillfälliga och bestående riskfaktorer 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 benparens, nefrotiskt syndrom med stora proteinförluster.

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 levervener.

En del maligna tumörsjukdomar åtföljs av en ökad trombosbenägenhet, t ex cancer i njure och pankreas och ibland är VTE den första kliniska manifestationen av tumörsjukdomen. Även cancerbehandling med cytostatika tycks öka risken för VTE.

Bestående eller långvarigt 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 tromboser hos nära släktingar är därför en riskfaktor för VTE, liksom anamnesuppgift om tidigare episod hos patienten själv.

Högre ålder är i sig en påtaglig riskfaktor för VTE.

Diagnostiska metoder

Klinisk bedömning

För diagnos är klinisk bedömning ensam otillräcklig 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 för en del av patientpopulationen, särskilt när kliniskt osannolik VTE föreligger (kliniskt score DVT s 11 resp LE s 16). Då klinisk score anger att DVT resp LE är osannolik och D-dimer analys är normal kan utredningen för VTE avbrytas. Härigenom undviker man också den icke obetydliga risken för falskt positiv bilddiagnostisk på patienter med kliniskt osannolik VTE (PPV 50-60 %).

Laboratorieprover

I akutskedet rekommenderas vissa prover med olika frågeställningar. Blodstatus, CRP och kreatinin kan indikera anemi, infektion eller njurpåverkan, transferaser och albumin är liksom PK(INR) markörer för leversjukdom. Troponin 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 den fibrinolytiska processen bildas fragment av tvärbundet fibrin, benämnt D-dimer, som kan analyseras i plasma. Ökad mängd cirkulerande 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 diagnostik av VTE. Sensitiviteten med de bästa snabbmetoderna är däremot över 90 %. Mätning av D-dimer bidrar därför enbart till att utesluta, inte bekräfta VTE. Förutsättning är en väl validerad mätmetod för D-dimer 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 en strukturerad klinisk gradering av sannolikheten för VTE kan ha diagnostiskt värde om den kliniska misstanken (DVT respektive LE) är svag. Ett negativt resultat kan då ge gott stöd för att avbryta fortsatt diagnostik. En viktig

förutsättning är dock en väl validerad akut mätmetod för D-dimer. Det går sällan att använda D-dimer för att utesluta VTE hos ineliggande och äldre patienter med svåra sjukdomar eftersom falskt positiva fynd är mycket vanliga. D-dimer stiger ofta successivt 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.

Bilddiagnostik vid VTE

Se kommande stycken om DVT, LE och övriga former av VTE.

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 alt ofraktionerat heparin användas. Vid tveksamhet kontakta koagulationsspecialist för diskussion.

LMH-behandling av DVT vid graviditet är praxis. Direkt jämförande studier med heparin saknas.

Vid **massiv LE** saknas dokumentation för att LMH är likvärdigt med heparin liksom erfarenhet av LMH 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. Den klassiska heparinantidoten **protamin** är otillräcklig för reversion av LMH-aktivitet.

Perorala antikoagulantia

K-vitaminantagonister, s k AVK (AntiVitaminK)-preparat har använts i decennier och det helt dominerande medlet är **warfarin**. Det är väldokumenterat avseende riskreduktion för recidiv av VTE, men behandlingen kan vara svårstyrd och medför risker, främst för blödningskomplikationer som kan vara allvarliga och t o m letala. Noggrann kontroll av warfarinbehandlingen är därför oundgänglig.

Preparat

AVK-läkemedel

	Preparatnamn	Tablett	Halveringstid	Startdos***	Underhålls-dos/dygn***
warfarin	Waran [®]	2,5 mg	1-2 dygn	10,0 mg	2,5-7,5 mg
phenprocoumon*	Marcoumar [®]	3 mg	5-6 dygn	9-15 mg	0,75-6 mg
acenocoumarol*	Sintrom [®]	1 mg	½ dygn	8-12 mg	1-8 mg
vit warfarin**	Marevan [®] = (Vit Waran [®])	2,5 mg	1-2 dygn	10,0 mg	2,5-7,5 mg

*I Europa säljs phenprocoumon som bl a Marcoumar, Marcumar, Falithrom, acenocoumarol säljs bl a som Sintrom, Sinthrome. Licenspreparat.

**Marevan s k vit Waran[®] kan användas vid intolerans mot det blå färgmedlet i vanliga Waran[®]-tabletter. Licenspreparat.

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

Absoluta kontraindikationer mot perorala antikoagulantia

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

Omständigheter som ökar risken med warfarinbehandling

- Gravitet: 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
- Risk för 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. Frekvensen av blödningskomplikationer är ofullständigt känd. En anledning till detta är svårigheter att definiera och gradera blödningsars svårighetsgrad på ett reproducerbart sätt. 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.

Modern klinisk dokumentation som underlag för biverkningsfrekvens saknas för warfarin.

Nedanstående biverkningar är i FASS rubricerade som ”sällsynta” men den sanna frekvensen är troligen ofullständigt känd:

Gastrointestinalkanalen: Diarré

Hud: Exanthem (ofta färgämnesutlöst), nekros, vaskulit

Lever: Förhöjda leverenzzymer

Övriga: 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 ASA och warfarin efter speciella övervägande. 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.

Waran [®] -dosen måste ofta höjas då läkemedel nedan sänker PK(INR)		Waran [®] -dosen 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	Fenantoin

Dessa vanliga preparat kan kräva tätare PK(INR)-kontroller då de används tillsammans med warfarin. Vidare kan angående interaktioner hänvisas [till www.janusinfo.org](http://www.janusinfo.org).

YTLLIG 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.

Heparinoider lokalt kan ge symtomlindring och majoriteten av patienterna svarar bra på *Hirudoidkräm eller NSAID gel* 2 ggr dagligen under några veckor. Kompressionsstrumpa vid behov.

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

Kirurgi i form av akut hög underbindning övervägs vid migration av tromboflebiten till vena saphena magna på låret med endast 15 cm kvar till ljumskvecket och konfluensen där saphena magna mynnar i vena femoralis. Detta eliminerar risken för propagation av trombosen och lungembolisering.

DJUP VENTROMBOS I BENET

ICD-nr I80.1, I80.2

Diagnostik

Klinisk bild – Differentialdiagnoser

Sjukdomsbilden vid DVT i benet är ospecifik och svårtolkad. Graden av venstas och lokal inflammatorisk reaktion varierar men är viktig att värdera noga, t ex med hjälp av s k **kliniskt score** (s 11) för att på bästa sätt utreda orsaken till patientens symtom vidare.

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 ett muskelhematom i vaden skall förstås inte behandlas med antikoagulantia.

Bilddiagnostik

Ultraljud (US)

US anses som förstahandsmetod vid diagnostik av DVT eftersom den är noninvasiv. Undersökning dock kan 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. En negativ 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 pga. skymmande tarmgas. Föreligger denna misstanke måste kompletterande undersökning ske med flebografi eller DT.

Undersökningen är skonsam för patienten, kräver inga kontrastmedel och medger differentialdiagnostik av t.ex. Bakercystor och hematom. Tillgängligheten är dock inte alltid optimal, vilket kan ha att göra med ett överdrivet krav på att alltid hela benet måste undersökas.

Förenklad undersökning omfattande enbart v femoralis och poplitea ned till konfluens av underbensvenerna, s k *proximalt US* (ibland reducerat till ett kompressionstest i ljumske och knäveck), 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 ett ev. symtomatiskt område på underbenet. Proximalt US kan också kombineras med flebografi begränsat till underbenet.

Negativt proximalt US utesluter behandlingskrävande DVT i kombination med endera:

1. Klinisk osannolik DVT
2. Negativ D-dimer test
3. Upprepat negativt proximalt US efter en vecka utan AK-behandling under mellantiden (risken för fatal LE under denna vecka är mycket låg)
4. Påvisande av annan lesion som kan förklara symtomatologin

Flebografi

Flebografi är referensmetod för diagnostik av DVT i benet eller armen. Metoden är tillgänglig på flertalet av Södra sjukvårdsregionens sjukhus under större delen av dygnet.

Undersökningen tillåter en visualisering av de djupa venerna från foten upp till v iliaca med hög diagnostisk säkerhet. 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 muskelvener 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, dvs. ingen kontrastfyllnad av vissa venavsnitt. Detta kan bero på totalockluderande tromb, subfasciellt ödem sekundärt till trombos, blödning och trauma, tumörkompression utifrån eller annan patologi

Vid osäkra flebografifynd av ovan beskriven typ skall kompletterande undersökning med ultraljud utföras.

Kontraindikationer mot flebografi:

- Infektion vid punktionsstället
- Tidigare måttlig-allvarlig kontrastmedelsreaktion och risk för KMN, se s 58

Datortomografi-venografi

DT med iv. kontrastmedel kan vara ett värdefullt komplement till US och flebografi för diagnostik av trombos v iliaca och cava inf.

Magnetisk resonanstomografi (MRT)

MRT baserat på flödessekvenser utan kontrastmedel kan vara av värde för diagnostik av tromboser iv. iliaca och cava inf hos gravida.

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 ockluderat 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

Hepariner

Behandling med lågmolekylärt heparinpreparat, LMH eller fondaparinux (*Arixtra*®) skall inledas så snart trombosdiagnosen är klar. LMH-preparaten *Fragmin*®, *Innohep*®, *Klexane*® eller *Arixtra*® kan väljas beroende på lokala rutiner. Behandlingen utsätts när PK(INR) är terapeutiskt, dock bör patienterna behandlas med LMH eller *Arixtra*® i minst fem dygn.

Monitorering är som regel inte nödvändig. I specialfall som njurinsufficiens, excessiv övervikt eller graviditet, kan analys av anti-FXa övervägas. I sådana situationer rekommenderas samråd med koagulationsspecialist.

Dosering

Alla LMH-preparat doseras med hänsyn till patientens kroppsvikt.

Inj **Fragmin®** 200 E/kg 1 gång dagligen subkutant, dock max engångsdos 18000 E, varför 2-dosregim kan bli aktuell vid vikt >90 kg.

Inj **Innohep®** 175 E/kg 1 gång dagligen subkutant.

Inj **Klexane®** 1,5 mg/kg 1 gång dagligen subkutant, eller 1 mg/kg 2 gånger per dygn t ex vid obesitas (riktvärde BMI >30).

Inj fondaparinux **Arixtra®**

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

Perorala antikoagulantia

I normalfallet påbörjas behandling med warfarin direkt. Undantag är om trombolys eller invasiva åtgärder planeras.

Observera kontraindikationer och tillstånd med ökad komplikationsrisk, liksom befarade interaktioner.

Om behandling med warfarin bedöms som riskabel är fortsatt behandling med LMH upp till 6 månader ett alternativ som visat sig likvärdigt med warfarin. LMH-behandlingen kan efter första månaden reduceras till 75 % av fulldos.

Startdoser för warfarin

Effekten av warfarin varierar mellan olika individer. Genetiska faktorer ligger till grund för effektvariationerna hos en del. Hög ålder och låg vikt anses öka känsligheten för warfarin.

Vetenskapligt stöd finns för att högre startdoser kan förkorta tiden på sjukhus, dvs. i praktiken att terapeutiskt PK(INR) nås något snabbare. Rekommendationerna för dosering under behandlingens inledning vilar dock till stor del på empirisk grund (s 13, 18).

Behandlingsintensitet

Vanligen eftersträvas PK(INR) 2,0-3,0 som terapeutiskt målområde. Recidivrisken är särskilt hög 1-2 månader efter trombosdebuten och optimal behandlingsintensitet måste aktivt eftersträvas. LMH kan behöva tillfälligt återinsättas tills stabilt PK(INR) uppnås. Omständigheter som påverkar risken för blödning eller retrombos kan kräva en individuellt anpassad behandlingsintensitet.

Behandlingsduration (se även s 42).

Underbenstrombos

Trombos i underbenet behandlas i 3 månader. Vid kvarstående riskfaktor övervägs längre tids behandling.

Proximal trombos

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

Recidivtrombos

Spontan recidivtrombos motiverar förlängd behandlingsduration, minst 12 månader. Utredningsresultat och individuella avvägningar avgör sedan om behandlingen förlängs ytterligare, eftersom risken för blödningskomplikationer också ökar med längre behandling. *OBS! Vid behandling "tills vidare" är det av största vikt att utvärdering och omprövning av warfarinbehandlingen sker åtminstone en gång årligen av patientansvarig läkare.*

Trombolys

Vid flegmasi och trombos i vena iliaca eller där ovan hos yngre individer med mer än måttligt uttalad lokalstatus kan **trombolys** övervägas. Syftet är dels att minska risken för akut uppkomna skador i benet, dels att förebygga posttrombotiskt syndrom till följd av skadade klaffar. Det finns visst vetenskapligt stöd för dessa effekter. Risken ökar dock för blödningskomplikationer.

För att minska risken för blödningar har **kateterstyrd lokal trombolys** med eller utan stentinläggning använts allt mer. Dokumenterade data grundas på icke randomiserade studier på selekterade patientgrupper. Dessa talar för högre lyseringseffekt och färre allvarliga blödningskomplikationer än vid behandling med systemisk infusion. Långtidsresultaten är ofullständigt kända.

Även kroniska fall med långvarigt posttrombotiskt syndrom kan behandlas med framgång vad avser rekanalisering. Remiss till kärlkirurg eller angiolog 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.

Att äta regelbundet, allsidigt och ungefär lika mycket grönsaker varje dag gör det lättare att få stabilt PK(INR)-värde.

Patienten bör informeras om vikten av att meddela mottagningen vid nyinsättning av läkemedel och naturläkemedel med tanke på interaktionsrisken.

Kompressionsstrumpa - Diuretika

Kompressionsbehandling kan förebygga posttrombotiska besvär och alla patienter med DVT i benet oavsett utbredning bör erhålla knälång kompressionsstrumpa.

Antitrombosstrumpa, knälång, kompressionsklass 1 (15-20 mmHg) i ca 1 månad
Kompressionsstrumpa, klass 2 (20-30 mmHg) därefter så länge svullnadstendens kvarstår, minst 6 månader.

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

Viktigt!

- Ge patienten ordenlig 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 på 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. Filter finns för såväl permanent som tillfälligt bruk. Avsikten är att skydda mot LE när risken för sådan bedöms som hög, t ex trombos i lår- eller bäckenvenor. Den vetenskapliga dokumentationen för åtgärdens värde anses än så länge 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 AVK-behandling
- Allvarlig blödningskomplikation vid adekvat AVK-behandling
- LE trots adekvat AVK-behandling

Metoden har även använts vid

- Skadad lungkärlbädd p g a massiv eller kronisk LE
- Suprarenalt applicerat hos patienter med njurcancer och njurventrombos
- Primärprofylaktiskt i högrisksituationer, t ex multitrauma och tidigare DVT
- Kirurgiska ingrepp med stor blödningsrisk och relativt färsk DVT

Kontakta gärna angiolog eller kärlkirurg för diskussion kring dessa mindre väletablerade indikationer.

Kontraindikationer

- Inga absoluta. Försiktighet vid hög blödningsrisk och septiska tillstånd

Komplikationer

- Risk för trombosembolisering 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 AVK-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. Ibland ger inte den först genomförda diagnostiska undersökningen ett konklusivt svar och ytterligare diagnostik krävs. I sådana situationer kan behandling med engångsdos LMH påbörjas i väntan på den kompletterande undersökningen.

Efter att sålunda ha fått LMH-behandling kan patienten återvända hem i avvaktan på fortsatt utredningsåtgärd. 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 AVK-behandling 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
- Gravitet

LUNGEMBOLI

ICD-nr I26.9

LE är en allvarlig, potentiellt botbar sjukdom med kliniskt mångfasetterad symptombild och kan därför vara svårdiagnostiserad. Obduktionsdata visar att >1/3 av dödliga LE är odiagnostiserade och siffran har inte minskat trots allt bättre diagnostiska metoder. Incidensen är ofullständigt känd p g a att LE ofta förbises. 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. 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 falla i pulmonalkretsloppet igen och kan ligga inom normalgränserna. Kombinationen 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. Förutom Wells score (s 16) kan Miniati score användas (Am Resp Crit Care Med 2008;178:290-4) www.ifc.cnr.it/pisamodel. Vid diskrepans mellan klinisk sannolikhet och diagnostiskt utfall bör diagnostiken i princip drivas ett steg längre.

Laboratorieparametrar

Normala blodgaser utesluter ej LE. Kontroll av blodgaser är enbart motiverat vid misstanke om eller tidigare känd lungsjukdom för att kunna dosera syrgas. I övriga fall följes 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 takycardi 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-negatiseringar 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 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, överväga V/P scint, eller behandla hjärtsvikten i skydd av LMH, avvakta effekten och sedan på nytt värdera LE-misstanken.

Lungröntgen är sällan normal hos patienter med LE. Parenkymförtätningar/-infiltrat, atelektaser, lite pleuravätska och högtstående 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 neoplas. Utseende, form, och lokalisering (vanligast basalt!) av *den ischemiska parenkymförtätningen* varierar dock betydligt och *kan inte differentieras gentemot en pneumonisk förtätning*. Därför är begrepp som parenkymförtätning, alveolär konsolidering, pneumoniinfiltrat eller enbart infiltrat ospecifika ur etiologisk synvinkel. Den *kliniska bilden är avgörande* för om förändringarna skall tolkas som pneumoni eller om LE skall misstänkas. *Det är remittentens uppgift och inte radiologens!*

Datortomografi av lungartärerna (DTLA)

Lungartärerna avbildas under första passagen av en i.v. kontrastmedelsbolus. LE ses som defekter omgivna av kontrastmedel eller utebliven kontrastfyllnad av ett artärsegment med normal eller lätt ökad vidd. 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 LE enbart på subsegmentell nivå är oklar.

Negativ DTLA: Studier med uppföljning av patienter med *positiv D-dimertest* eller *klinisk sannolik LE* och som inte AK-behandlats, s k managementstudier, visar på <3 % risk för VTE under de närmaste 3 månaderna efter en negativ DTLA, dvs. samma risk som efter en negativ konventionell lungangiografi eller normal planar V/P-scint.

Positiv DTLA: 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.

Prognostisering: Anatomisk utbredning liksom ratio mellan höger och vänster kammars tvärdiametrar (HK/VK ratio) kan användas för identifiering av riskpatienter som kan behöva särskild övervakning och ev. trombolys, speciellt när ekokardiografi inte är tillgängligt. Beräkning av HK/VK ratio kräver ingen Ekg-triggning utan endast att hela hjärtat inkluderats i DT-undersökningen och kan göras med alla datortomografer. Obstruktionsindex (Bilaga 3) >50 % (20 poäng) och/eller ett HK/VK ratio >1,5 kan tyda på ökad risk för allvarliga komplikationer.

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 inom ventilerade områden, s.k. mismatch. Mismatch-mönster förekommer dock även vid andra tillstånd som kronisk LE, idiopatisk pulmonell hypertension, veno-ocklusiv lungsjukdom, pulmonell vaskulit, efter strålterapi, tumörsjukdomar, idiopatisk lungfibros, etc.

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 för närvarande tillgänglig i Lund och Helsingborg

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 AC-behandling. US kan också användas som förstahandsmetod på patienter med relativa kontraindikationer mot kontrastmedel när V/P-scint inte finns tillgängligt.

Ekokardiografi

Metoden är värdefull för att bedöma graden av högerkammarpåverkan vid LE. Patienter med nedsatt syremättnad och allmänpåverkan och/eller anatomisk massiv LE enligt bildiagnostik (30-50 % av lungkretsloppet involverat) bör genomgå ekokardiografisk bedömning för ställningstagande till behov av trombolytisk behandling (bilaga 6). Undersökningen får dock inte fördröja livsviktig behandling. Vid massiv LE är det inte helt ovanligt (10 %) att man finner embolier i höger förmak.

Hos en hemodynamisk instabil patient med klinisk misstanke på LE kan ekokardiografisk påvisande av höger-kammarbelastning 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 flödes känsliga 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.

Pulmonalisangiografi

Kateterbaserad angiografi av lungartärerna var den klassiska referensmetoden för diagnostik av LE, men numera saknas tillräcklig erfarenhet och vana vid metoden på flertalet sjukhus. Tillgängligheten är således i praktiken låg. Bör användas med stor urskiljning i komplicerade fall.

Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH)

Bakgrund

Fortfarande saknas handfasta rekommendationer kring uppföljning av akut LE efter den initiala antikoagulantiperioden. 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 dystert utan behandling. Då behandlingsmöjligheter finns är det angeläget med strukturerade kontroller för att fånga upp CTEPH innan antikoagulantibehandlingen 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 bör utredas med UKG och V/P-scint. Vid fynd talande för pulmonell hypertension utan annan uppenbar bakomliggande lungsjukdom eller vänstersidig hjärtsjukdom remitteras till specialiserat centrum för pulmonell hypertension där kompletterande utredning innefattar bl.a. DTLA.

Behandling

Trombendartektomi 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 LMH eller fondaparinux, eller där trombolys övervägs, med ofraktionerat heparin (Bilaga 1+2). Om patienten ej skall ges trombolys fortsättes behandlingen med LMH.

Heparinbehandlingen påbörjas så snart klinisk misstanke har väckts, om inte säker diagnos kan erhållas relativt snabbt. Riskerna med sådan behandling, även om diagnosen inte kan bekräftas, är mindre än att underlåta att behandla om LE skulle föreligga. Risken för död respektive embolirecidiv sjunker från ca 30 % vardera till under 10 % så snart behandlingen påbörjats. Vid behandling med ofraktionerat heparin är det angeläget att snabbt uppnå terapeutisk nivå på APTT (2-3 gånger basal APTT). Eftersom heparin clearance är ökat och mängden cirkulerande antihepariner ofta är stor vid lungembolism rekommenderas en högre bolusdos vid lungembolism än vid andra tillstånd då heparin ges, nämligen 100-150 E/kg åtföljt av ca 500 E/kg/dygn.

Heparin iv. infusion tills ställningstagande gjorts om trombolysbehandling ska ges (Bilaga 1+2).

LMH och fondaparinux

Se avsnittet om DVT, s 28-29.

Övergång från heparininfusion till LMH

- Senaste APTT 80-120 s: Stoppa droppet, ge LMH i fulldos efter 1-2 tim.
- Senaste APTT <80 s: Stoppa droppet och ge LMH i fulldos direkt.
- Senaste APTT >120 s: Stoppa droppet, tag nytt APTT och i de flesta fall kan sedan LMH ges enligt alternativ 1 eller 2 ovan.

Warfarin

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

Trombolytisk behandling av LE

Vid massiv LE med instabil hemodynamik (hypotension [SBT <100 mmHg]/takycardi/hypoxemi trots syrgas) eller tecken på sviktande högerkammarmfunktion (akut pulmonell hypertention med högerkammarmbelastning) kan trombolys vara aktuellt (bilaga 6). Beakta kontraindikationer! Pat. bör behandlas på HIA/IVA. Effekten är bäst vid behandlingen nära insjuknandet, men effekt på högerkammarmfunktionen har registrerats av trombolysbehandling som påbörjats upp till 2 veckor efter symtomdebut.

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

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. 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 återinsättes Heparin (ej bolusdos).

Syrgas

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

Vena cava filter

Om patienten har LE och det föreligger 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 %) (s 31).

Omvårdnad

(Se även kapitlet om DVT, s 30).

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 körs till toalett.

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

Behandling i öppen eller slutna vård

Fortfarande vårdas majoriteten av LE patienter i slutna vård. Patienter med små eller medelstora LE där symtom och klinisk bild tillåter har dock visats kunna behandlas i poliklinisk vård.

ARMVENTROMBOS

ICD-nr I80.8

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

Primär armventrombos (=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 armventrombos är en vanlig komplikation till användning av centrala venkatetrar och ibland till pacemakerinläggning. Malign sjukdom har rapporterats vara vanligare vid armtrombos 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 och/eller flebografi av armvenerna. Vid misstanke på centrala trombos i thorax (v subclavia, barchiocephalica och cava superior) bör DT utföras. Lungröntgen och ev. DT av thorax bör också utföras med tanke på möjligheten av bakomliggande malignitet.

Behandling i första hand med LMH respektive warfarin på samma sätt som vid DVT i benet. Nyttan av trombolys har ej dokumenterats. Kompressionsbehandling kan användas.

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, fokala neurologi och kramper under loppet av timmar - dagar. Bakomliggande faktorer kan vara bl a trauma, malignitet, östrogentillförsel, infektion eller koagulationsrubbningsmedel.

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 synnedbrott.

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 warfarin 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 pga. alltför sen diagnostik och manifest tarminfarkt. Mesenterialventrombos manifesterar sig vanligen med ospecifika buksmärter under några dagar, illamående, kräkningar och diarré. Blödning från tarmen förekommer. Vid akut mesenterialventrombos föreligger det en klart ökad risk för tarminfarkt och peritonit.

Bakomliggande orsaker är APC-resistens, som förekommer i hälften av fallen, hyperkoagulabilitet och abdominell cancer, pankreatit, trauma, nyligen utförd splenektomi och portal hypertension.

Diagnosen ställs med primärt med DT med intravenös kontrast och bildtagning i portafas.

Behandling Intravenös heparininfusion och tarmvila påbörjas omgående. Noggrann klinisk övervakning med bukpalpation och beredskap för reversering av heparinet med protamin®. Laparotomi med eventuell tarmresektion vid försämring. Efter en ev. operation startas heparininfusion ånyo. AVK-behandling kan startas när det inte längre finns tecken på ischemi i tarmen 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 portomesenterieella 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 eller annan leversjukdom, koagulationsrubbningar eller hematologisk sjukdom.

Diagnos ställs med primärt med hjälp av DT med intravenös kontrast och bildtagning i portafas.

Behandling riktas både mot den underliggande åkomman och mot manifestationer av portal hypertension såsom blödning från esofagusvaricer. Specifik behandling är antikoagulation med heparinsubstanser.

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, koagulationsrubbning eller nefrotiskt syndrom. Njurventrombos vid nefrotiskt syndrom anses orsakad av de koagulationsrubbningar som kan uppstå vid kraftig albuminuri.

Diagnostik Specifika laboratoriediagnostiska test saknas. Diagnosen kan bekräftas med US, DT eller MRT.

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

RETINALVENTROMBOS

ICD-nr H34.8

Oklusion 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 heparin och warfarin är inte dokumenterad.

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

BEHANDLINGSTIDENS LÄNGD VID VENÖS TROMBOEMBOLISM

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

- Patientens ålder och förmåga att genomföra AVK-behandling (risken för blödning stiger med åldern. Demens tycks öka risken för hjärnblödning)
- Förekomst av kvarvarande riskfaktor i form av malignitet eller koagulationsrubbnig?
- Finns utlösande orsak till den aktuella episoden?
- 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
6 månader	LE Proximal DVT i benet Trombos på övriga lokaler
Tillsvidarebehandling övervägs vid	Recidiverande DVT eller LE LE med kvarstående pulmonell hypertension Spontan DVT eller LE med flera kvarstående riskfaktorer

Spontan DVT eller LE med homozygot APC-resistens, antifosfolipidsyndrom, brist på antitrombin, protein S, protein C eller kombinerade trombofilier

Uttalat posttrombotiskt syndrom

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

Behandlingsintensitet PK(INR) 2,0-3,0 i normalfallet

Recidivrisk efter venös trombos

Risken för recidiv efter en episod av VTE är 5-10 % under det första året, (beroende på hur länge AVK-behandling givits) och därefter ca 5 % per år under de närmaste åren. Idiopatisk trombos har dubbelt så hög recidivfrekvens som trombos med utlösande orsak t ex trauma, operation, graviditet, östrogenbehandling etc. Om tromben har utbredning på låret är risken för recidiv större än om den endast förelegat i underbents vener.

Recidiv under pågående antikoagulantibehandling

Recidiv under pågående, effektiv AVK-behandling *förekommer i praktiken enbart hos patienter med malign sjukdom*. Man bör eftersträva att behandla patientens grundsjukdom. LMH kan ges i profylax- eller fulldos tills symptomen klingat av varefter man kan gå över till långtidsbehandling med profylaxdos eventuellt i kombination med fortsatt AVK-behandling.

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 troligen en viss 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) minskar inte risken för VTE. 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.

Nya perorala antikoagulantia har introducerats under 2008 för profylax av VTE vid elektiv höft och knäplastik, dabigatran (Pradaxa®) och rivaroxaban (Xarelto®). Deras plats i klinisk vardag är dock ännu oklar.

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, benparet, 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, polycytemia 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

1. 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)

2. Dextran

- Lämpligt vid akuta operationer och vid låg VTE-risk, t ex dagkirurgi
- Ger också volymsersättning vid blodförlust
- 500 ml dextran 6 % i NaCl (föregånget av Promiten 20 ml) under operation

- Ev ytterligare 500 ml postoperativt samma dag
- 500 ml dagen efter operation
- Dosen kan behöva reduceras vid hjärtsjukdom
- Dextran bör ej ges vid manifest eller hotande hjärtsvikt

3. Dextran + LMH

- Dextran under operation, se punkt 2 ovan
- LMH postoperativt, se punkt 1 ovan

4. 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 UMAS
- Antikoagulationsbehandling. Kontakta v b AK-mottagning eller Koagulationscentrum UMAS
- 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

- Karotiskirurgi - dextran enligt punkt 2 ovan
- Annan kärlkirurgi och endovaskulär behandling - LMH enligt punkt 1 ovan, vanligtvis under hela vårdtillfället

Ortopedisk kirurgi

Indikation för profylax

- Stor fraktur på bäcken eller nedre extremitet
- Stor mjukdelsskada, amputation, parapares eller motsvarande risktillstånd
- Artroplastik på nedre extremiteten eller ingrepp av motsvarande storlek
- Stor ryggkirurgi
- Mindre trauma/ingrepp på nedre extremiteten, t ex fotledsfraktur eller hälseneruptur hos patient med ökad trombosrisk

Ökad trombosrisk föreligger vid t ex tidigare VTE, trombofili, malign sjukdom, ålder över 40 år, fetma, utbredda varicer, benpares, 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, 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

1. 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)

2. Dextran

- Lämpligt vid akuta ingrepp och vid låg VTE-risk, t ex vid dagkirurgi
- Ger också volymsersättning vid blodförlust
- 500 ml dextran 6 % i NaCl (föregånget av 20 ml Promiten) under operation
- Ev ytterligare 500 ml postoperativt samma dag
- 500 ml dagen efter operation
- Dosen kan behöva reduceras vid hjärtsjukdom
- Dextran bör ej ges vid manifest eller hotande hjärtsvikt

3. Fondaparinux*

- Har bättre effekt än LMH vad gäller asymtomatisk DVT
- Kan vara indicerat 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

Kontraindikation mot resp. försiktighet med tromboprofylax

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

***Preparat**

LMH

Fragmin[®] 5000 E x 1 s c

Innohep[®] 4500 E x 1 s c

Klexane[®] 40 mg x 1 s c

Fondaparinux

Arixtra[®] 2,5 mg x 1 s c

Spinal/epidural anestesi

En liten risk för epiduralt eller spinalt hematom finns om tromboprofylax 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. (Bergqvist D, Wiklund L. Lågmolekylärt heparin och ryggbedövning. Information från Läkemiddelsverket 2000;11(3))
- 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® 5000 E x 1 s c) och fondaparinux (Arixtra® 2,5 mg x 1 sc) 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 DVT utan symtom hos allvarligt sjuka internmedicinska patienter men underlaget att värdera effekten mot symtomgivande trombos är bristfälligt. Till strokepatienter minskar heparinsubstanser ej dödligheten, men kan förebygga DVT utan symtom. För att förebygga LE behöver doserna vara så höga att risken för allvarlig blödning överväger.

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 m m vilket försvårar behandling med AVK-medel.

Hos dessa patienter är LMH (dalteparin Fragmin®) ett väldokumenterat behandlingsalternativ i 6 månader. Behandlingen kan efter första månaden reduceras till 75 % av fulldos. Tillsvidarebehandling kan övervägas vid aktiv cancer, metastasering eller pågående kemoterapi

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 rekommendationer från den sk HEM-ARG-gruppen. Profylax under graviditet ges till alla kvinnor med tidigare

tromboembolism, tromboembolism 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 endosförfarande. I allmänhet behöver dosen inte ändras och antiFXa-aktiviteten behöver i allmänhet 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!

Warfarinbehandling är oförenligt med graviditet på grund av hög risk för fosterskador med såväl teratogena effekter som cerebrala blödningar med neurologiska sequele. Risken anses vara särskilt stor i 6-9 graviditetsveckan. Kvinnor som behandlas med warfarin och planerar graviditet skall behandlas med LMH.

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 regelmässigt är förhöjd. Under första och andra trimestern kan dock ett negativt fynd vara av kliniskt värde.

Djup ventrombos

Förstahandsmetod för diagnostik vid misstanke om DVT är ultraljudsundersökning. 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 pga. bestrålning av fostret.

Lungembolism

Förstahandsmetod för diagnostik av LE är scintigräfi med enbart perfusion och reducerad aktivitet. Metoden ger hög andel konklusiva undersökningar och lägre stråldos till modern jämfört med DTLA. Kontrastmedel behöver ej användas.

DTLA är ett alternativ när scintigräfi inte är tillgänglig. Högt "cardiac output" hos gravida kräver att kontrastmedelsinjektionerna vid DTLA görs med hög injektionshastighet (6-8 ml/sekund) för att motverka alltför kraftig utspädningen av kontrastmedlet (Bilaga 4). Vid massiv LE används ekokardiografi för bedömning av högerkammerbelastning och tryck i lungkretsloppet. Vid DTLA kan ratio av höger-/vänster kammars tvärdiameter också användas för att bedöma högerkammerbelastning (ratio >1,5).

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

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 heparin/LMH i fulldos. Vid val av behandlingens längd får individuell bedömning göras men en grundregel bör vara 6 månaders behandling vid LE respektive 1-3 månader vid DVT. Därefter har profylaktiska doser av LMH enl *Trombosprofylax vid graviditet* tillämpats (s 50).

Trombocyter kontrolleras vid behandlingsstart, efter 2 veckor, vecka 33 samt inför partus. Anti-faktor Xa nivåer kan behöva kontrolleras i sista trimestern speciellt efter stor viktuppgång.

I samband med partus följer man *trombosprofylax under förlossning och puerperiet* och post partum kan man påbörja warfarinbehandling om den totala återstående tiden 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 poängsystem som ledning för trombosprofylax vid graviditet. I detta vårdprogram har vi dock valt att avvakta med introduktion av poängsystemet 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 hjärtklaffprotes, 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 startas i graviditetsvecka 12-13 men variationer kan förekomma, durationen postpartum är minst 6 veckor.

- Patient med pågående AK-behandling för t ex antifosfolipidantikroppssyndrom eller mekanisk hjärtklaffprotes och planerad graviditet handläggs i samråd med obstetriker eller koagulationsspecialist. LMH kan ges istället för warfarin redan inför planerad graviditet.

- Trombosprofylax ges som regel med start tidigt (ca vecka 12-13) 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 samtidiga kliniska riskfaktorer

Innan trombosprofylaktisk behandling insättes kontrolleras trombocyter, PK(INR), APTT. Trc kontrolleras efter 2 veckor samt i graviditetsvecka 33.

Val av läkemedel - LMH kan ges såväl under graviditet som postpartum. LMH eller Waran[®] kan ges postpartum. Kvinnor med antifosfolipidantikroppssyndrom bör ha tillägg av lågdos ASA t ex Trombyl 75 mg 1x1.

Dosering - Under graviditet ges LMH x 1 sc (profylaxdos, se s 53).

Handläggande i samband med förlossning

Vid inkomst till förlossningen tas följande prover: trombocytantal, PK(INR) och APTT. Tidpunkten för den senaste LMH injektionen skall noteras. Macrodex[®] skall ej ges rutinmässigt!

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[®] 2500 E x 2 alt Klexane[®] 20 mg x 2.

Om kvinnan skall ställas över på warfarin ges första dosen ca 1-5 dygn efter partus beroende på klinisk blödningsrisk.

Förlossningsepidural kan ges när PK(INR), APTT och TPK är normala (>100) och minst 10 timmar har förflutit sedan senaste LMH i profylaxdos givits. Epiduralkateter drages 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

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 trombocytantal, 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 Waran[®]).

Vid planerad Waran[®]-medicinering kan denna startas från och med 1-5 dygn efter förlossningen beroende på klinisk blödningsrisk. Första dosen är 4-5 tabletter, därefter individuellt handläggande.

Dosering: LMH profylax vid graviditet

Fragmin [®]	5000 E s c dagligen x 1
Innohep [®]	4500 E s c dagligen x 1
Klexane [®]	40 mg s c dagligen x 1

ÖSTROGENBEHANDLING

- Kvinnor med nära hereditet för VTE skall avrådas från 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
- Östrogensubstitution till kvinnor i klimakteriet är förenat med en viss ökad risk för venös tromboembolisk sjukdom. Riskökningen, som är måttlig (ca 2-4 ggr), förefaller vara säkerställd och kan för vissa predisponerade kvinnor ha klinisk betydelse
- *Östrogenbehandling bör ej ges till kvinnor som har haft VTE, såvida inte adekvat AK-behandling pågår*

UTREDNING AV BAKOMLIGGANDE ORSAK TILL VENÖS TROMBOEMBOLISM

Utredning med avseende på bakomliggande orsaker bör inrikta sig på ärftliga eller förvärvade koagulationsdefekter, malignitet, myeloproliferativ sjukdom och i vissa enstaka fall vaskulit. Med lägre ålder ökar sannolikheten för en eller flera betydande koagulationsdefekter och med högre ålder ökar sannolikheten för en bakomliggande malignitet, dock har man inte kunnat påvisa att upptäckt av tumör vid en sådan utredning inverkat på patientens prognos. Varje patient kräver en individuell bedömning med avseende på vad som utlöst trombosepisoden och med avseende på bakomliggande orsaker.

Allmänt status

Ordentlig anamnes och noggrant status. Riktade undersökningar får sedan göras med utgångspunkt från detta t ex gynekologisk undersökning, lungröntgen, F-Hb och PSA. Värdet av oselektiva koagulations- eller malignitetsutredningar finns inte visat.

Koagulationsutredning

Syftet med koagulationsutredning är att främst fastställa huruvida en patient med VTE har ärftlig trombofili och/eller en förvärvad trombofili (Tabell 1). Fyndet av en sådan kan ha betydelse för antikoagulantibehandlingens längd samt och inte minst, för profylax i olika situationer. Recidivrisk för venös trombos anses öka vid vissa tillstånd och främst om flera av dessa förekommer samtidigt (additiv riskökning) (Tabell 2) och vid sådana tillstånd kan längre tids antikoagulationsbehandling övervägas. Lupusantikoagulans/kardiopinantikroppar är också en riskfaktor som kan påverka behandlingstidens längd. Vid fynd av ärftlig trombofili hos ett indexfall kan i första hand förstegradssläktingar utredas (s 57) vilket kan ha betydelse för dessa i en risksituation.

Inom Södra sjukvårdsregionen har införts solidarisk finansiering av släktutredning och budget har tillförts koagulationsverksamheten i Malmö. På remissen skall indexfallet framgå liksom att det rör sig om släktutredning. Inremitterande instans debiteras då inte. Det råder idag ingen konsensus angående vilka patienter med VTE som skall utredas. Allmänt accepterat är dock att utreda patienter där sannolikheten att hitta en koagulationsrubbnig är stor, dvs. patient under 50 år, patient med tidigare VTE eller klar ärftlighet.

De koagulationsparametrar som ingår i utredningsarsenalen vid koagulationslaboratoriet vid UMAS (Tabell 3) är 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 på ett adekvat sätt vilket också ger ökad trombosrisk. En annan mutationsanalys är **protrombingenmutationen** vilken verkar prokoagulant via höga protrombinvärden. I koagulationsutredningen ingår dessutom analys av **lupus antikoagulans** och **antikardiolipinantikroppar**, vilka dock ej anses ärftliga. Allvarlighetsgraden av förvärvad eller kongenital trombofili för insjuknande och recidivrisk avseende VTE framgår i Tabell 2. I fall av släktutredning räcker det med att analysera den kända avvikelser. Ange därför alltid indexpatienten med personnummer på remissen.

Tabell 1. Ärftliga och förvärvade riskfaktorer till VTE

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

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

Avseende det fibrinolytiska systemet kan rubbningar i detta också ge upphov till ökad trombosrisk men specificitet och sensitivitet är inte så hög att denna typ av analys görs rutinmässigt. Ett relativt ofta förekommande prov i dessa sammanhang är plasminogen-aktivatorinhibitor typ 1 (PAI-1). Högt PAI-1-värde är associerat till VTE, metabola syndromet och även ex hjärtinfarkt, men ingår inte i rutinmässig utredning.

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	?	+(+)
Hyperhomocysteinemi	5	10-15	3	(+)
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

Remiss för trombosutredning

Remiss för trombosutredning och släktutredning kan hämtas från www.koagulationscentrum.umass.se.

Skrivs vanlig konsultremiss bör den innefatta kortfattade kliniska data samt uppgift om det gäller arteriell eller venös trombos samt begäran av trombosutredning. (Kostnaden för sådan koagulationsutredning är 1275 kr för beställare i Region Skåne [Regionpris 1931 kr] 2009).

Tabell 3. Trombosutredning vid Koagulationscentrum UMAS

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

* Görs vid begäran om utökad trombosutredning.

Provtagning för trombosutredning

3 st citratrör och 1 st EDTA-rör. **Citratrören** centrifugeras inom 30 min vid 2000 g under 20 min, plasma avskiljs och blandas i ett stort plaströr och fördelas därefter i 6 små plaströr, ca 1 ml/rör. Varje rör förses med patientens namn, personnummer och provtagningsdatum.

Rören fryses omedelbart. **EDTA-röret** fryses ocentrifugerat. Vid längre transport förpackas proverna i kolsyreis och skickas med expresspost till Klinisk kemi, UMAS, 205 02 Malmö.

När skall proverna för trombosutredningen tas

Skär provtagningen i det **akuta skedet** kan inflammation påverka vissa koagulationsfaktorer och behandlas patienten med LMH kan man se en sänkning av antitrombinnivån. Om proverna tas i det akuta skedet bör det framgå av remissen vilka antikoagulationsmedel patienten får. Hänsyn tas då till dessa i remissvaret.

Skär provtagningen **under warfarinbehandling** bör denna vara stabil och måste uppges i remissen. Vid bedömning av protein C och S tas då hänsyn till att patienten behandlas med AVK-läkemedel. Efter **avslutad behandling** med warfarin kan proverna lämpligen tas efter ca 14 dagar.

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 www.koagulationscentrum.umas.se

Temporära riskfaktorer hos patienter med tidigare VTE

Flygresor kan hos patienter med tidigare VTE med eller utan trombofili utgöra en riskfaktor. Resan bör vara minst 6-10 timmar för att utgöra en reell riskfaktor. Värde av trombosprofylax finns dock ej visat. Kortvarig profylax har inte visats ha någon effekt. Det viktigaste är att röra på sig med jämna mellanrum under flygresan samt använda stödstrumpor bilateralt. Skall LMH ges bör dosen vara den vid kirurgisk profylax i minst 3 dagar. ASA-behandling har ingen dokumenterad effekt.

Viktigt att komma ihåg är att ge patienten ett intyg inför t ex flygresan att han/hon medför läkemedel samt injektionsmaterial att visa upp i tullen v b.

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 till patienter. 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. Viktigt är att påpeka att VTE hos barn är mycket ovanligt även med genetiska riskfaktorer (1/100.000 och år). Barn bör således 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. Behandlingen med heparinsubstans bör avbrytas och behandling kan då ges med direkt trombinhämmare **argatroban (Novastan®)**. HIT är mycket ovanligt och misstänkta fall bör diskuteras med Koagulationsjouren vid UMAS.

KONTRASTMEDEL VID RÖNTGENUNDERSÖKNING

Nationella rekommendationer för jodkontrastmedelsanvändning finns tillgängliga på hemsidan för svensk Förening för Medicinsk Radiologi (<http://www.sfmr.se/sok/riktlinjer.htm>).

Jodkontrastmedel är kontraindicerade vid:

- Nedsatt njurfunktion som kan innebära risk för allvarlig njurskada
- Tidigare svår kontrastmedelsreaktion (undersökning måste utföras i närvaro av narkosteam)
- Obehandlad hypertyreos (måste blockeras med tyreostatika före undersökning)
- Myastenia gravis (undersökning måste utföras i närvaro av narkosteam)

Kontrastmedelsnefropati (KMN)

Risk för KMN föreligger vid nedsatt njurfunktion, dvs. förhöjt p-kreatinin eller skattat GFR <60 ml/min, speciellt i kombination med stora doser kontrastmedel och andra riskfaktorer (diabetes mellitus, hjärtsvikt, hypoxi, hypotension, etc.). Remissen skall alltid innehålla uppgifter om njurfunktion för att kontrastmedelsdosen ska kunna anpassas till aktuellt njurstatus:

- ange att patienten är njurfrisk när så är fallet (baserat på anamnes och v.b. blod- och urinprover).
- ange befintliga riskfaktorer för KMN
- aktuellt p-kreatinin eller p-cystatin C skall finnas tillgängligt för:
 - patienter med känd/misstänkt njurfunktionsnedsättning
 - patienter ≥ 70 år
 - ineliggande patienter (inte sällan multipla riskfaktorer)
- ange alltid sort på skattat GFR från kem lab.

Risken för njurskada måste relateras till grad av njurfunktionsnedsättning, förväntad kontrastmedelsdos och antalet riskfaktorer. Med moderna datortomografer kan kontrastmedelsdosen reduceras, inte minst till patienter <80 kg om dosen anpassas till kroppsvikt och röntgenrörsspänningen reduceras till 80 kV (se bilaga 4).

Vid risk för KMN väg risk mot nytta, diskutera med bild- och funktionsdiagnostiker angående alternativ metod och skjut ev upp undersökning (i skydd av LMH) för att garantera adekvat hydrering. Sistnämnda gäller speciellt patienter med röntgenologiskt påvisad hjärtinkompensation.

MR-kontrastmedel

Gadoliniumbaserade kontrastmedel är i princip kontraindicerade vid GFR <30 ml/min pga. risken för nefrogen systemisk fibros.

Metforminbehandling

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

- P-kreatinin kontrolleras före undersökning
- Metformin utsätts i samband med undersökningen oavsett njurfunktion
- Undersökaren kontrollerar om en diabetespatient tar metformin och är informerad om att göra uppehåll med medicinering efter undersökningen
- Metformin återinsätts tidigast 48 h efter undersökningen och först sedan p-kreatinin kontrollerats, *vilket är remittentens ansvar*
- Vid risk för KMN vidtas åtgärder enligt ovan

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, dvs. ultraljud och MR-sekvenser som inte kräver kontrastmedel.

Måste en undersökning göras med kontrastmedel bör man välja en ur kategori B1 i FASS-texten.

Den enda kända risken med jodkontrastmedel för fostret är påverkan på tyreoidfunktionen (hypotyreos). Den antas vara övergående in utero, men om den uppträder i nyföddhetsperioden bör den avslöjas i samband med den rutinmässiga kemiska screening som all nyfödda genomgår. Upprepad kontroll av tyreoidfunktionen kan vara av värde om modern fått jodkontrastmedel <1 månad före förlossningen.

Gravida med tyreoidesjukdom eller från områden med jodbrist kan riskera klinisk eller subklinisk hypertyreoidism (jod-Basedow) av jodkontrastmedel. Därför bör moderns tyreoidfunktion kontrolleras regelbundet under resten av graviditeten då tyreoidreaktionen 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 (Bilaga 5a). 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 5b). Risken för induktion av letal cancer på modern har skattats till 1 per 10 000 bestrålade individer per mSv. Efter in utero-bestrålning har risken för ett barn att utveckla cancer före 15-års ålder skattats till 1 på 17 000 exponerade foster 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.

ANTIKOAGULATIONS- (AK-) MOTTAGNINGEN

Några tumregler för Waran[®]-behandling

Åtgärder vid avvikande PK(INR)-värden

Frågor att ställa sig vid PK(INR) <1,8 eller >4,0

- Vad är den troliga orsaken till PK(INR)-avvikelsen?
- Behöver patienten kontaktas?
- Ska enstaka AK-dos eller underhållsdos ändras?
- Behövs behandling med LMH eller vitamin K?
- När ska PK(INR) kontrolleras?

Åtgärder vid lågt PK(INR)-värde <1,8

- Kontakta vid behov patienten för att utreda orsaken
- Ge ev extradoser warfarin och justera v b veckodosen
- Ge v b tillägg av LMH i profylaxdos, ökad profylaxdos eller i vissa situationer terapeutisk dos till patienter med hög tromboembolirisk, såsom vid mekanisk hjärtklaff eller nyligen påbörjad behandling för venös eller arteriell tromboembolism
- Kontrollera PK(INR) inom några dagar till en vecka

Profylaxdoser av LMH

- Fragmin[®] (25000 enh/ml) 5000 enh = 0,2 ml x 1 s c
- Innohep[®] (10000 enh/ml) 4500 enh = 0,45 ml x 1 s c
- Klexane[®] (100mg/ml) 40 mg = 0,4 ml x 1 s c
- Ökad profylaxdos innebär ett tillägg på 50-100 %

Åtgärder vid högt PK(INR) >4,0

- Kontakta vid behov patienten för att utreda orsaken
- Gör v b uppehåll med warfarin och justera ev veckodosen
- Ge v b Konakion 2 mg p o av den intravenösa lösningen
- Kontrollera PK(INR) inom några dagar till en vecka

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, dvs. 2,0-3,0 till <1,5 på 12-16 timmar. Den intravenösa lösningen kan ges p o. 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.

- Konakion[®] Novum, injektionsvätska, lösning 10 mg/ml
- Konakion[®], tuggtablett 10 mg
- Konakion[®] MM, injektionsvätska 10 mg/ml, ampull 0,2 ml (licenspreparat)

Åtgärder vid tromboembolikomplikation

- Utred orsaken till tromboembolikomplikationen (malignitet? följsamhetsproblem?)
- Justera vid behov warfarindosen
- Överväg komplettering med eller övergång till LMH
- Överväg vena cavafilter vid LE trots adekvat AK-behandling
- Överväg tillägg av lågdos ASA vid arteriell tromboembolikomplikation

Åtgärder vid blödningskomplikation

- Åtgärda blödningen och utred orsaken
- Gör uppehåll med warfarin och justera v b dosen
- Överväg att ge vitamin K (se ovan under Åtgärder vid högt INR)
- Överväg att ge faktorkoncentrat vid allvarlig blödning
- Tag v b kontakt med Koagulationscentrum UMAS, 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.

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, dvs. **500–1500 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.

- **Confidex®** pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE, 20 ml injektionsflaska. Vanligen ges initialt 10–30 IE/kg i v, dvs. **500–1500 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 2000 IE PCC ges. Vid allvarlig blödning associerad med warfarin och PK(INR) mellan 2,0-3,0 ges till person < 60 kg 1000 IE, > 60 < 90 kg 1500 IE och > 90 kg 2000 IE. Vid allvarlig blödning associerad med warfarin och PK(INR) > 3,0 ges till person < 60 kg 1500 IE, > 60 < 90 kg 2000 IE och > 90 kg 2500 IE. Efter 15 minuter tas PK(INR), och vid behov kan ytterligare PCC ges.
- **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.

Avslutning av AK-behandling

I normalfallet kontaktar PAL patienten, avslutar behandlingen och meddelar AK-mottagningen. AK-behandlingen behöver inte utsättas successivt. Hos flertalet patienter med PK(INR) på terapeutisk nivå tar det några dygn till cirka en vecka innan PK(INR) sjunker till normal nivå. I normalfallet behöver PK(INR) inte kontrolleras efter utsättning.

Riktlinjer för handläggning av antikoagulantia-behandling av patienter (med eller utan hjärtklaffklaffprotes) som skall genomgå operativa ingrepp

Bakgrund

Vid större kirurgiska ingrepp som kräver uppehåll med AVK-behandling motsvarande PK(INR) $\leq 1,5$ måste risken för tromboemboliska komplikationer vägas noga mot risk för per- och postoperativ blödning. Det saknas evidensbaserade riktlinjer inom detta område. Nedanstående förslag grundas på en syntes av rekommendationer från Karolinska sjukhuset, Stockholm, Universitetssjukhuset MAS, Malmö, Universitetssjukhuset i Linköping samt litteraturuppgifter (se vårdprogram för Antikoagulationsmottagningar). I rekommendationerna har Fragmin® använts som exempel på LMH. I stället för detta preparat kan ekvipotenta doser av Innohep® eller Klexane® användas.

1. Flertalet patienter med AVK-behandling ("normal" risk)

Hit räknas patienter med **VTE sedan >3 månader** och patienter med emboliprofylax p g a förmaksflimmer utan ytterligare riskfaktorer. För dessa patienter kan Waran[®]-dosen sättas ut 3-4 dagar före operation under skydd av LMH-profylax givet subcutant enligt Tabell 5. Postoperativ handläggning av ansvarig kirurg, förslagsvis enligt Tabell 5.

OBS - Ryggbedövning enligt Läkemedelsverkets rekommendation kan ges tidigast 8-10 timmar efter dos av LMH.

OBS - Waran[®] ej bör ges till patienter med pågående epiduralanestesi.

Tabell 5. Handläggning av patienter med "normal" tromboembolisk risk

Dag	Preoperativt			Operationsdag	Postoperativt tills PK(INR) >2,0	
	-3	-2	-1	0	1	2 tills PK(INR) >2,0
Åtgärd			Inläggning PK(INR)-kontroll	Operation om PK(INR) <1,5	PK(INR)-kontroll	PK(INR)-kontroll
Waran[®]-dos	0	0	0	0	1,5 ggr ordinarie dos	1,5 ggr ordinarie dos
Fragmin[®]*				5000 E postop.	5000 E tills PK(INR) >2,0	5000 E tills PK(INR) >2,0

* Alternativt Innohep[®] 4500 E eller Klexane[®] 40 mg

2. Högriskpatienter

Till denna grupp räknas patienter med kardiell embolikälla i form av mekanisk hjärklaffprotes (framför allt mitralklaff, dubbla mekaniska klaffar eller aortaklaff med ytterligare riskfaktorer såsom förmaksflimmer eller nedsatt vänsterkammarfunktion).

Risken för tromboembolisk komplikation är även ökad hos övriga patienter med mekanisk hjärklaff respektive patienter med mitralstenos som dessutom har förmaksflimmer, särskilt vid förekomst av tidigare embolikomplication eller hjärtsvikt. PAL eller koagulationsexpert bör konsulteras vid tveksamhet beträffande riskgradering eller behandlingsintensitet. För patienter i denna grupp utsätts Waran[®]-behandlingen under 3 dagar preoperativt under LMH-skydd enligt Tabell 6 (patienter med <3 Waran[®]-tabletter per vecka kan behöva sätta ut Waran[®] under 4 dagar preoperativt).

OBS - Ryggbedövning enligt Läkemedelsverkets rekommendation kan ges tidigast 8-10 timmar efter dos av LMH.

OBS - Waran[®] bör ej ges till patienter med pågående epiduralanestesi.

Postoperativt föreslås LMH i profylaxdos (Tabell 6). Ansvarig kirurg återinsätter Waran[®], förslagsvis enligt riktlinjer i Tabell 6. Waran[®] bör ej ges till patienter med pågående epiduralanestesi.

Tabell 6. Handläggning av patienter med hög tromboembolisk risk

Dag	Preoperativt			Operationsdag	Postoperativt tills terapeutiskt PK(INR)	
	-3	-2	-1	0	1	2 tills terap. PK(INR)
Åtgärd			Inläggning PK(INR)-kontroll	Operation om PK(INR) <1,5	PK(INR)-kontroll	PK(INR)-kontroll
Waran [®] -dos	0	0	0	0	1,5 ggr ordinarie dos	1,5 ggr ordinarie dos
Fragmin [®] * vikt <60 kg	5000 E	5000 E	5000 E	5000 E postoperativt	5000 + 2500 E† tills PK(INR) >2,0	5000 + 2500 E† tills PK(INR) >2,0
Fragmin [®] * vikt ≥60 kg	5000 E	5000 E	5000 E	5000 E postoperativt	5000 E x 2‡ tills PK(INR) >2,0	5000 E x 2‡ tills PK(INR) >2,0

*) Alternativt Innohep[®] 4500 E eller Klexane[®] 40 mg

†) Alternativt Innohep[®] 4500 E + 2500 E eller Klexane[®] 40 mg + 20 mg

‡) Alternativt Innohep[®] 4500 E x 2 eller Klexane[®] 40 mg x 2

3. Patienter med mycket hög risk

Till denna grupp räknas patienter med insjuknande i venös eller arteriell tromboemboli under de senaste 1-2 (-3) månaderna. För dessa patienter, vars antal antas vara mycket lågt, uppskattas risken för recidiv till 1 % respektive 0,5 % per dag utan adekvat AVK-behandling. Planerad operation bör därför inte genomföras inom denna tid om inte synnerligen stark indikation föreligger.

Då publicerade riktlinjer för denna patientgrupp saknas, skall man i de fall kirurgiskt ingrepp bedöms indicerat under högriskperioden alltid diskutera med koagulationsjouren i Malmö.

4. AVK-behandlade patienter med hereditär eller förvärvad trombofili

För dessa patienter saknas såväl data från kontrollerade studier som expertutlåtanden.

Ur praktisk synvinkel föreslås:

- Patienter som är heterozygota för APC-resistens, protrombingenmutation eller brist på protein C eller S handläggs enligt **alternativ 1** ovan (Tabell 5).
- Patienter som är homozygota med avseende på ovanstående, har brist på antitrombin eller har påvisbart lupus antikoagulans eller kardioplatinantikroppar bör räknas som hög

risk (**alternativ 2** ovan, Tabell 6). I dessa fall är det särskilt viktigt att LMH-behandlingen pågår tills INR >2, eftersom dessa patienter inte bör vara underbehandlade

Det fåtal patienter som har kombinerade trombofilifaktorer skall diskuteras med koagulationsexpert före beslut om operation.

Akuta kirurgiska ingrepp med krav på PK(INR) <1,5

Beroende på det akuta tillståndet kan PK(INR) behöva sänkas snabbt till en nivå <1,5. Individuell bedömning i samråd mellan kirurg och narkosläkare, eventuellt även diskussion med medicinläkare eller koagulationsexpert.

Följande kan övervägas:

- **Ocplex®** pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE, 20 ml injektionsflaska. Förstahandspreparat, vanligen ges initialt 10-30 IE/kg i v, dvs. 500-1500 IE, beroende på PK(INR)-nivå. 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, dvs. 500–1500 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.
- Plasma (behöver inte vara färskfrusen). 10 ml/kg ger en sänkning av PK(INR) motsvarande 2,4 till ca 1,7. OBS - risk för övervätskning.
- **K-vitamin bör ej ges till patienter med mekanisk hjärklaff.** 1-2 mg Konakion® per os eller Konakion® Novum iv. (ges mycket långsamt, eftersom risk för chock anses kunna föreligga) halverar PK(INR)-värde inom 12-16 timmar och kan ge kvarstående resistens mot Waran® under lång tid (>7 dygn). Rekommenderas i allmänhet inte inför akut kirurgi.
- OBS att man för högriskpatienter i samråd med narkosläkare bör överväga Fragmin® 5000 E s c x 1 eller Innohep® 4500 E s c x 1 eller Klexane® 40 mg s c x 1 när preoperativt PK(INR) är subterapeutiskt. När ryggbedövning är aktuell hänvisas till 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)
- Individuell postoperativ handläggning, eventuellt enligt Tabell 5 och 6.

Handläggning av AVK-behandling inför mindre ingrepp

Tabell 7. Rekommenderade nivåer av PK(INR) inför olika typer av mindre ingrepp

Typ av ingrepp	Rekommenderad PK(INR)-nivå
Flertalet tandläkaringrepp*. Kataraktkirurgi	2,0–3,0
Ledpunktion/intraartikulär injektion	≤1,8
Pleurocentes. Laparocentes	≤1,8
Endoskopi med biopsi	≤1,6

*) Lokal behandling med tranexamsyra rekommenderas

Blödningskomplikationer till behandling med Waran[®], heparin, LMH samt trombolys

Tumregler för behandling av blödningskomplikation ges i nedanstående tabell.

<i>Akut handläggning av blödningar vid antikoagulations/trombolysbehandling</i>	
<i>Heparin/lågmolekylärt heparin</i>	
<ul style="list-style-type: none"> MINDRE BLÖDNING ALLVARLIG BLÖDNING 	<ul style="list-style-type: none"> Preparatet utsätts Protamin, 10 mg iv. per 1000 IE heparin
<i>Anti-vitamin K-(AVK) behandling</i>	
<ul style="list-style-type: none"> MINDRE BLÖDNING 	<ul style="list-style-type: none"> Preparatet utsätts Vitamin K 1-2 mg iv.
<ul style="list-style-type: none"> ALLVARLIG BLÖDNING 	<ul style="list-style-type: none"> Preparatet utsätts Vitamin K, 5-10 mg iv. Ocplex[®] (10-30 IE/kg) Confidex[®] (10-30 IE/kg)
<i>Trombolysbehandling</i>	
<ul style="list-style-type: none"> MINDRE BLÖDNING 	<ul style="list-style-type: none"> Tranexamsyra, 10 mg/kg kroppsvikt iv.
<ul style="list-style-type: none"> ALLVARLIG BLÖDNING 	<ul style="list-style-type: none"> Tranexamsyra, 10 mg/kg kroppsvikt iv. Plasma, 10-20 ml/kg kroppsvikt

KONTAKT MED KOAGULATIONSCENTRUM UMAS

Koagulationsjouren nås via sjukhusväxeln, tfn 040-33 10 00 eller via Koagulationscentrum UMAS, tfn 040-33 23 92. Jourverksamhet bedrivs dygnet runt. Kontakta Koagulationscentrum UMAS i följande fall:

- Vid frågeställningar som rör koagulationsutredningar
- Vid frågeställningar som rör AVK-behandlingslängd i relation till trombofili
- Vid trombosbehandling och profylax under graviditet
- Vid övriga problem som uppstår kring en AVK-behandlad patient när AVK-behandling kan vara involverad
- Vid allvarliga blödningskomplikationer till följd av AVK-behandling
- Detta är viktigt för att registreringen av komplikationer ska bli centraliserad och därmed bidra till att identifiera risker och öka säkerheten för de Waranbehandlade patienterna!
- Alltid om behandling med koagulationsfaktorkoncentrat övervägs. Följande skäl till detta finnes
- Felaktig dosering kan ge komplikationer

KONTAKT MED KÄRLKLINIKEN, UMAS

Kärlkirurg nås dygnet runt via sjukhusväxeln, tfn 040-33 10 00. Angiokonsulten nås vardagar 8-16 via sjukhusväxeln.

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

BILAGOR 1-6

Bilaga 1. Riktlinjer för heparinbehandling

Nedanstående heparindoseringschema gäller som en rekommendation vid heparinbehandling ordinerad av läkare. Vid annan koncentration av Heparin i droppet får det ske efter individuell läkarkontakt. Man bör eftersträva att använda 20 000 E i normalfallet.

Heparinnomogram för inställning av patienter som får heparininfusion

1. Starta med bolusdos. Vid LE ges bolusdos 150 E per kg kroppsvikt (se bifogad tabell). Övriga patienter får 5000 E iv. som bolus
2. Underhållsdos: Kontinuerlig infusion Heparin 20 000 E/500 ml NaCl 9mg/ml.
Initial infusionshastighet efter vikt, vg se bifogad tabell
3. 6 timmar efter infusionsstart bestäms ny APTT

APTT (sek)	Bolus (E)	Stäng av droppet (min)	Ändra droptakten(ml/h)	Ny APTT
<50	5000	0	+3	efter 6 tim
50-59	0	0	+3	efter 6 tim
60-85	0	0	0	nästa morgon
86-95	0	0	-2	nästa morgon
96-120	0	30	-2	efter 6 tim
>120	0	60	-4	efter 6 tim

Ref: Cruickshank, Arch Intern Med 1991;151:333-7

Bilaga 2. Doseringstabell för Heparinbehandling

Infusion: Heparin 5000 E/ml, 4 ml 20 000 E blandas i 500 ml NaCl 9 mg/ml

Vikttabell

Kroppsvikt (kg)	Initial infusionshastighet (ml/h) av Heparin enl ovan	Bolusdos (E) vid LE. Heparin 5000 E/ml
40	21	6000=1,2 ml
42	22	6300=1,3
44	23	6600=1,3
46	24	6900=1,4
48	25	7200=1,4
50	26	7500=1,5
52	27	7800=1,5
54	28	8100=1,6
56	29	8400=1,7
58	30	8700=1,7
60	31	9000=1,8
62	32	9300=1,9
64	33	9600=1,9
66	34	9900=2,0
68	35	10200=2,0
70	36	10500=2,1
72	37	10800=2,1
74	38	11100=2,2
76	39	11400=2,3
78	40	11700=2,3
80	41	12000=2,4
82	42	12300=2,5
84	43	12600=2,5
86	44	12900=2,6
88	45	13200=2,6
90	46	13500=2,7
92	47	13800=2,7
94	48	14100=2,8
96	49	14400=2,9
98	50	14700=2,9
100 och där över	51	15000=3,0

Bilaga 3. Lungembolidiagnostik**Obstruktionsindex enligt Qanadli (AJR 2001;176:1415-1420):**

Obstruktionens lokalisation: 1 poäng för LE i en segmentartär, LE i mer proximal artär får poäng relaterat till antalet segmentartärer distalt om embolin; maximal poäng för ovanloben är 3, mellanloben/lingula 2 och underloben 5 (ett apikal- och 4 basalsegment); således maximal poäng för båda lungorna = 20.

Obstruktionens grad: Poängen för embolins lokalisation multipliceras med en faktor 1 om obstruktionen är partiell (embolin omfluten av kontrast och kärlen distalt är kontrastfyllda) och med en faktor 2 (embolin ger total ocklusion utan omgivande kontrast); således kan maximalpoängen bli 40.

Den sammanfattande bedömningen uttrycks som procent av maximala 40 poäng.

Bilaga 4. Tabell för radiologen. Undersökningsparametrar för DTLA med 16-64 detektorrader

Parametrar	Rutin	<40 år, gravida ¹ eller aortadissektion?	GFR <40-50 mL/min
Rörspänning (kV)	<90 kg: 100 ≥90 kg: 120	<90 kg: 100 ≥90 kg: 120	<90 kg: 80 ≥90 kg: 100
Rörladdning (effektiv referens mAs)	100	100	400
Pitch	1	1	0,5
Kollimering (mm)	16*1,5	16*1,5	16*1,5
Rekonstruktion, tjocklek/intervall (mm)	3/2	3/2	3/2
Dosautomatik (XYZ-led)	Ja	Ja	Nej alt. XY-led ²
Kontrastmedelsdos (mg I/kg)	300	400, 500	150
Injektionstid (sek)	12	13, 16	12
Doshastighet (mg I/kg/sek)	25	31	13
Bolus trigging	100 HU	100 HU	100 HU
Fördröjning till skan-start (sek)	4	5, 8	4
Upprepat skan -fördröjning mellan skan (sek)	Nej	Nej	Ja ³ 7
”Koksaltknuff” efter kontrastinjektion	Ja	Ja	Ja
Effektiv dos (20 cm skan- längd; mSv)	100 kV: 2-3 120 kV: 4-5	100 kV: 2-3 120 kV: 4-5	3-4 ⁴

1. Unga patienter och gravida har ofta högt cardiac output och kräver därför högre kontrastmedelsdos och doshastighet.
2. Med dosautomatik i alla led risk för att den ”slår i taket” i täta partier (axelpartiet) så att undersökningen inte går att genomföra. Slå därför av dosautomatiken eller använd den bara i X-/Y-led om det går att välja.
3. Äldre och njursjuka patienter har ofta nedsatt cardiac output vilket ofta resulterar i att kontrasten inte når vänsterhjärtat och aorta under 1:a skannet, vilket det hinner göra under ett 2:a skan efter ett kort intervall (för radiologen se ”Guide till individuell kontrastdosering vid CT” och ”Lungemboli-CT på njurinsufficienta” - www.sfmr.se/publicerat).

Bilaga 5a. Risk för strålningsindicerad letal cancer i relation till effektiv dos och ålder

Undersökning	Effektiv dos	Risk för letal cancer per 10 000 exponerade individer				
		<10 år 15 % per Sv	10-30 år 10 % per Sv	30-40 år 4 % per Sv	40-60 år 2 % per Sv	>60 år 1 % per Sv
Bakgrundsbestrålning	3 mSv	4,5	3,0	1,2	0,6	0,3
Perfusionsskintigrafi -gravida (50 MBq)	1,3 mSv 0,6 mSv	2,0 -	1,3 0,6	0,5 0,2	0,3 -	0,1 -
V/P skintigrafi ¹	2,4 mSv	3,6	2,4	1,0	0,5	0,2
DTLA 120 kV ²	4,0 mSv	6,0	4	1,6	0,8	0,4
DTLA 100 kV ²	2,4 mSv	3,6	2,4	1,0	0,5	0,2
DT thorax ³	6,6 mSv	10	6,6	2,6	1,3	0,7

DTLA = datortomografi av lungartärer, Sv = sievert (Rolf Sievert 1896-1966, svensk radiofysiker), V/P = ventilation/perfusion

1. Medeldoser i Sverige 2005 enligt Strålkatalogen, Strålsäkerhetsmyndigheten (www.stralsakerhetsmyndigheten.se).
2. Medelvärden för Region Skåne (100 effektiv mAs).
3. Medelvärde enligt "Patientstråldoser vid röntgendiagnostik i Sverige 2006" (SSI-rapport 2008:2, www.stralsakerhetsmyndigheten.se).

Bilaga 5b. Stråldoser till foster vid VTE-diagnostik under graviditet

Absorberad stråldos till fostret vid diagnostik av venös tromboembolism på gravida		
Test	Stråldos	Cancerrisk 0-15 år
	mGy	1 individ av
Bakgrundsbestrålning 9 månader	1-2,5	6 800-17 000
Lungröntgen	0,01	1 700 000
Perfusions-skintigrafi 50 MBq (halv dos)	0,2	85 000
Ventilations-skintigrafi (Tecknegas) 50 MBq	0,015	1 133 333
Datortomografi av lungartärer		
1:a trimestern	0,02	850 000
2:a trimestern	0,08	212 500
3:e trimestern	0,13	130 769
Flebografi, unilateral (femur-höft - 1 exponering, bäcken 1-2 exponeringar)	3,1	5 483
Flebografi, unilateral, med blyskydd för buken och inga bäcken exponeringar	0,05	340 000
Abortindikation (fostret mest skadligt för missbildningar under 3:e-15:e fosterveckan)	100	170
MBq=megabequrel Spontan cancerincidens <15 års ålder: 1/300-500 Cancerrisk barn 0-15 år efter fosterbestrålning: 6% per Gy = 1/17 000 per mGy Data hämtade ifrån: Strålsäkerhetsmyndighetens doskatalog för nuklearmedicin Ginsberg. Thromb Haemost 1989;61:189-196. Winer-Muran. Radiology 2002;224:487-492 Nijkeuter. J Thromb Haemost 2004;2:1857-1858 Valentin. Pregnancy and Medical Radiation, ICRP 84, 2000;30 Euro Soc of Cardiol guidelines 2008; www.escardio.org/guidelines		

Bilaga 6. Riskstratifiering inför behandlingsval vid LE

Riskstratifiering baserad på förväntad tidig lungembolirrelaterad död				
Mortalitetsrisk relaterad till lungembolism	Riskmarkörer			Potentiell handläggning
	Klinik (chock eller hypotension <90 mm Hg)	Höger kammar dysfunktion¹	Myokard-skada²	
Hög (>15 %)	Ja	(Ja)^a	(Ja)^a	Trombolys eller tromektomi
Icke hög (3-15%)		Ja	Ja	Inläggning övervakning
	Nej	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 bedömmas				
<i>European Society of Radiology guidelines (www.escardio.org/guidelines)</i>				

