

Venös tromboembolism

Bengt Zöller, Centrum för Primärvårdsforskning, Region Skåne/Lunds Universitet
Peter J Svensson, Koagulationscentrum, Skånes Universitetssjukhuset Malmö/ Lunds Universitet

Inledning

Venös tromboembolism (VTE) är den tredje vanligaste kardiovaskulära sjukdomen efter kranskärlsjukdom och stroke. Risken för VTE ökar med åldern och totalt kommer 5–10 % av befolkningen att drabbas. VTE är en potentiellt allvarlig sjukdom med risk för letal lungemboli. Symtomen kan vara svårvärderade, varför enbart klinisk diagnostik inte är tillräcklig. Behandling med antikoagulationsläkemedel är effektiv men risk för komplikation i form av blödning föreligger. Riskvärdering är nödvändig för att bestämma behandlingstidens längd, då VTE ofta är en recidiverande sjukdom.

Kliniska manifestationer

VTE är en sjukdom med många ansikten, alltifrån asymtomatisk trombos till plötslig död på grund av massiv lungemboli (Faktaruta 1)(1). Symtomen kan vara akuta men också sekundära till kroniska komplikationer, som kronisk pulmonell hypertension och posttrombotiskt syndrom. Djup ventrombos i benen (DVT) och lungemboli (LE) står tillsammans för majoriteten av VTE-fallen (> 90 %). Betydligt ovanligare trombosmanifestationer är venös trombos i armen, sinustrombos (trombos i hjärnans venösa system), mesenterialvenstrombos, portavenstrombos, levervenstrombos (Budd-Chiaris Syndrom) och njurvenstrombos.

Faktaruta 1. VTE är en sjukdom med många ansikten

Asymtomatisk venös tromboembolism
Symtomatisk djup venös tromboembolism
Ytlig trombos eller tromboflebit
Lungembolism
Plötslig död (mors subita)
Kronisk pulmonell hypertension
Kronisk venös insufficiens (posttrombotiskt syndrom)

Epidemiologi

Incidensen av VTE är 1–3 per 1 000 invånare och år, varav 65–70 % utgörs av DVT och 25–30 % av LE. Av övriga venösa tromboser representerar armtrombos 1–5 % av all VTE med en beräknad incidens på 2–4 per 100 000 invånare och år. VTE i porta och mesenterialkärl är ovanligt med en incidens på omkring 2 per 100 000 invånare och år. Venös trombos inom CNS är mycket ovanlig med en uppskattad incidens på 3–4 per 1 000 000 invånare och år och representerar < 2 % av alla stroke.

I Sverige vårdas mer än 11 000 patienter på sjukhus för VTE. Därtill avlider cirka 1 000 patienter årligen till följd av lungemboli. Antalet läkarbesök i öppen vård har uppskattats till cirka 40 000. VTE är ovanligt hos personer under 15 år, med en incidens på mindre än 1 per 100 000 invånare och år, för att sedan i åldersgruppen upp till 50 år vara 1–2 per 10 000 invånare och år. Vid 80 års ålder är incidensen cirka 1 per 100 invånare och år.

Bland yngre individer är VTE vanligare hos fertila kvinnor och i den äldre åldersgruppen är VTE lite vanligare hos män. Att kvinnor insjuknar något tidigare är främst relaterat till graviditet, puerperium och p-piller-användning.

Riskfaktorer

VTE är en multifaktoriell sjukdom som orsakas av en kombination av genetiska och förvärvade faktorer.(2) I 20–40 % av fallen hittas dock ingen utlösande riskfaktor för VTE, så kallad idiopatisk VTE.

Förvärvade riskfaktorer

En kortfattad sammanställning över förvärvade riskfaktorer ges i Faktaruta 2, vänster kolumn. En mycket stark riskfaktor för VTE är ålder. En aktuell cancer, immobilisering, stor kirurgi, graviditet och puerperium är liksom en tidigare DVT andra exempel på starka riskfaktorer. (3)

Faktaruta 2. Riskfaktorer för venös tromboembolism

Förvärvade riskfaktorer

- Ålder
- Malignitet
- Graviditet och puerperium
- Trauma (särskilt höftfraktur och ryggmärgsskada)
- Kirurgi (särskilt större ortopedisk kirurgi, cancerkirurgi, lång operationstid, generell anestesi, reoperation, äldre patient)
- Antifosfolipidsyndrom (lupus antikoagulans och/eller kardioliopinantikroppar)
- Inflammatorisk sjukdom, till exempel infektion eller autoimmun sjukdom (inflammatorisk tarmsjukdom, systemisk lupus erythematosus etc)
- Tidigare VTE
- Stroke (särskilt paretiska benet)
- Nefrotiskt syndrom
- Övervikt
- Immobilisering
- Varicer
- Hjärtsvikt, KOL
- Sjukhusvård för akut sjukdom
- Läkemedelsbehandling (cytostatika, steroider, östrogeninnehållande p-piller)
- Förhöjda koagulationsfaktornivåer (särskilt faktor VIII)
- Långa flygresor (> 8 timmar)

Hereditära riskfaktorer

- Antitrombinbrist
- Protein C-brist
- Protein S-brist
- Faktor V Leiden-mutationen G1691A (APC-resistens)
- Protrombinmutation (G20210A)
- Hereditet (oberoende av identifierad genetisk riskfaktor)
- Genvarianter som har svag koppling till ökad VTE-risk och ännu inte används i klinisk praxis (bland annat ABO, F11, och VWF).

Hereditära riskfaktorer

Familjär förekomst av VTE beskrevs redan 1905 av Briggs men det var inte förrän efter Dahlbäck och medarbetares upptäckt av resistens mot aktiverat protein C (APC-resistens) år 1993 som det blev uppenbart att ärftliga faktorer är vanliga riskfaktorer för VTE (Faktaruta 2, höger kolumn) (4). Familjehistoria spelar en stor roll och 20–30 % av patienterna med VTE rapporterar att en nära släkting har haft VTE (5). I patientgruppen med släkthanamnes är sannolikheten att hitta en kliniskt hereditär riskfaktor, så kallad hereditär trombofili också större. Släkthanamnesen är tydligare i patientgruppen med idiopatisk VTE om man jämför med gruppen som har en känd riskfaktor för venös trombos, till exempel operation eller cancer där släkthanamnes förekommer hos cirka 10 %. Sannolikheten att hitta någon ärftlig orsak till VTE är också större hos en yngre än hos en äldre patient, där ålder och andra förvärvade riskfaktorer spelar en större roll.

Antalet kända genetiska varianter kopplade till ökad risk för VTE ökar snabbt men än så länge är det bara ärftlig brist på antitrombin, protein C och protein S, faktor V Leiden-mutationen som orsakar APC-resistens samt protrombin G20210A mutationen som bestäms i klinisk praxis (se avsnittet Trombofiliutredning) (6).

Patofysiologi

Patologen Rudolf Virchow myntade 1856 begreppet Virchows triad som ger en god bild av patofysiologin bakom VTE och som i uppdaterad version står sig än i dag:

- Förändringar i blodkärlet och dess närmaste omgivning (kärlskada): till exempel tidigare DVT/LE, trauma, operation, malignitet, fraktur
- Förändringar i blodets levringsförmåga (hyperkoagulation): till exempel koagulationsrubbingar, infektion, malignitet, p-piller, graviditet
- Förändringar i blodflödets egenskaper (venstas): till exempel immobilisering/långa resor, graviditet

Den arteriella trombosens byggs upp av trombocyter i ett högflödes-system medan den venösa trombosens initieras av plasmakoagulationen och bildandet av fibrin i ett lågflödessystem. Vad som får den venösa trombosens att fästa mot ett icke aktiverat kärlendotel diskuteras men bidragande är både inflammation och blodstas. Blodstas och hypoxi kan aktivera endotelet, varvid leukocyter och protrombotiska proteiner, till exempel trombin, anrikas och initierar blodkoagulationen. Hypoxi stimulerar också "tissue factor" (TF)-syntes från monocyter vilket bidrar till bildning av FVII-TF-komplex som aktiverar blodkoagulationen med fibrinbildning som slutprodukt. Hyperkoagulation, exempelvis hereditär trombofili (det vill säga APC-resistens orsakad av faktor V-Leidenmutationen, protrombin G20210 A-mutationen samt brist på antitrombin, protein C och protein S) kan också leda till aktivering och venös trombos.

Läkemedel för antikoagulationsbehandling

Sammantaget är patofysiologin vid VTE komplex. (7) Ur klinisk synvinkel är dock speciellt plasmakoagulationen viktig vid VTE, då de läkemedel som primärt påverkar plasmakoagulationen (låg-molekylärt heparin [LMH], warfarin och nya orala antikoagulantia (NOAK, synonymt används NOAC – Non-vitamin K Oral AntiCoagulants alternativt New Oral AntiCoagulants) och DOAC – Direct Oral AntiCoagulants) har en dokumenterad behandlingseffekt. (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19) Se också Terapirekommendation 1.

I Tabell 1 jämförs NOAK och warfarin. En nackdel med warfarin är att även syntesen av antikoagulationsproteinerna prote-

in S och C hämmas. Hos individer med ärftlig protein S- eller protein C-brist kan det därför vid initiering av warfarinbehandling leda till hudnekros. ASA och andra läkemedel som dämpar den primär hemostasen genom trombocythämning har däremot ingen dokumenterad klinisk behandlingseffekt vad gäller VTE.

Terapirekommendation 1. Dosering av läkemedel mot VTE

Nedsatt njurfunktion

Vid gravt nedsatt njurfunktion doseras respektive preparat enligt information i produktresumé/FASS.

1) Lågmolekylärt heparin (LMH) eller fondaparinux till PK (INR) $\geq 2,0$; dock under minst fem dygn. Alternativ:Injektion dalteparin (25 000 IE/ml), 200 IE/kg \times 1 s.c.

- Patientvikt 45–56 kg: 10 000 IE motsvarar 0,4 ml
- Patientvikt 57–68 kg: 12 500 IE motsvarar 0,5 ml
- Patientvikt 69–82 kg: 15 000 IE motsvarar 0,6 ml
- Patientvikt ≥ 83 kg: 18 000 IE motsvarar 0,72 ml

Maximal engångsdos är 18 000 IE – vid kroppsvikt > 90 kg kan 2-dosschema bli aktuellt.Injektion tinzaparin (20 000 IE/ml), 175 IE/kg \times 1 s.c., i praktiken ofta avrundat till:

- Patientvikt 50 \pm 10 kg: 10 000 IE motsvarar 0,5 ml
- Patientvikt 70 \pm 10 kg: 14 000 IE motsvarar 0,7 ml
- Patientvikt 90 \pm 10 kg och däröver: 18 000 IE motsvarar 0,9 ml

Injektion enoxaparin, 1,5 mg/kg \times 1 s.c.:

Endosspruta 100 mg/ml

- Patientvikt 36–45 kg: 60 mg motsvarar 0,6 ml
- Patientvikt 46–59 kg: 80 mg motsvarar 0,8 ml
- Patientvikt 60–74 kg: 100 mg motsvarar 1,0 ml

Endosspruta 150 mg/ml

- Patientvikt 75–89 kg: 120 mg motsvarar 0,8 ml
- Patientvikt 90–111 kg: 150 mg motsvarar 1,0 ml
- Patientvikt ≥ 112 kg: 1,5 mg/kg kroppsvikt

Alternativt ges 1 mg/kg \times 2 s.c., till exempel vid fetma.

Injektion fondaparinux

Förfylld spruta; 7,5 mg i 0,6 ml injektionsvätska, lösning

- Patientvikt < 50 kg: 5,0 mg motsvarar 0,4 ml
- Patientvikt 50–100 kg: 7,5 mg motsvarar 0,6 ml
- Patientvikt > 100 kg: 10 mg motsvarar 0,8 ml

2) Warfarin

Tabletter 2,5 mg. Individuell dos beroende på ålder, vikt och genetiska faktorer. Initialt, under de tre första dagarna, till exempel:

- Normalfall: 4 – 3 – 2 tabletter
- Hög ålder eller låg kroppsvikt: 3 – 2 – 2 tabletter

PK(INR) tas dag 3–4 och sedan 2 gånger/vecka under dosinställningsperioden.

- Intensitet PK(INR) 2,0–3,0

3) Faktor Xa-hämmare

Tabletter rivaroxaban

- 15 mg \times 2 i 3 veckor, därefter 20 mg \times 1

Tabletter apixaban

- 10 mg \times 2 i 7 dagar, därefter 5 mg \times 2

Tabletter edoxaban

- 60 mg \times 1 påbörjas efter minst 5 dagars LMH-behandling

4) Direkt trombinhämmare

Tabletter dabigatran

- 150 mg × 2 påbörjas efter minst 5 dagars LMH-behandling

Tabell 1. Egenskaper hos NOAK och warfarin

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Warfarin
Prodrug	Ja	Nej	Nej	Nej	Nej
Mekanism	Direkt trombin-hämmare	Direkt faktor Xa-hämmare	Direkt faktor Xa-hämmare	Direkt faktor Xa-hämmare	Hämmar syntes av vitamin K-beroende proteiner, faktor II, VII, IX och X men också protein C och protein S.
Dosering	Fast tvådos	Fast endos	Fast tvådos	Fast endos	Dosering efter INR, stor variation
Biotillgänglighet (%)	6	> 80	> 50	45	100
Tid till max plasma-koncentration (timmar)	2	3	3	1,5	120 ^a
T_{1/2} (timmar)	12–17	9	9–14	9–14	50
Njurutsöndring (%)	80	33	25	35	1
Antidot (specifik)	Ja	I klinisk prövning	I klinisk prövning	I klinisk prövning	Ja

^a tid till INR är stabilt

Primärprofylax

För att primärprofylax ska vara kostnadseffektiv förutsätts en hög incidens av VTE samt att den profylaktiska behandlingen minskar antalet symtomgivande sjukdomsfall betydligt och samtidigt medför en låg risk för blödningsbiverkningar. Indikation finns till exempel vid immobilisering av patienter med cancer, tidigare trombos eller känd koagulationsrubbnings. Vid större kirurgi är incidensen av VTE ofta så hög att trombosprofylax bör ges. Indikationer för postoperativ profylax är främst följande (20):

- ortopedisk kirurgi vid större fraktur i bäcken/nedre extremitet
- artroplastik på nedre extremitet
- laparotomi om patienten är över 40 år
- reoperation
- tidigare VTE, utbredda symtomatiska varicer eller känd koagulationsrubbnings
- malignitet
- fetma (BMI > 30 kg/m²)
- operationstid > 90 minuter
- p-piller som inte har satts ut 1 månad före operation
- graviditet

Kompressionsstrumpor är den metod som ger minst biverkningar, men den profylaktiska effekten är otillräcklig om den inte kombineras med läkemedel. Lågmolekylärt heparin (LMH, det vill säga dalteparin, enoxaparin, tinzaparin med dosering enligt produktresumé) är effektivare än ofraktionerat heparin och används därför i hög utsträckning. Vid allmänkirurgi är profylaxstart postoperativt en fördel, på grund av lägre blödningsrisk. I allmänhet rekommenderas 7–10 dagars profylax med LMH, såvida inte patienten har hög risk då profylaxen kan förlängas upp till 30 dagar. Vid ortopedisk kirurgi är start för profylax kvällen före eller 4–8 timmar efter operationen sannolikt likvärdigt. Vid ortopedisk kirurgi är de perorala medlen rivaroxaban, apixaban och dabigatran goda alternativ (dosering enligt produktresumé), som underlättar den rekommenderade förlängda profylaxen upp till cirka 30 dagar. Lokala vårdprogram som i detalj beskriver indikation, profylaxmetod och behandlingstid bör finnas på varje klinik.

Vid icke-kirurgiska sjukdomar bör patienter med ökad trombosrisk som vårdas på sjukhus, till exempel tidigare VTE, hjärtsufficiens, andningsinsufficiens, cancer och allvarlig infektion, få profylax. Vid hjärtinfarkt ges idag vanligen så pass omfattande koagulations- och trombocythämmande behandling för grundsjukdomen att profylax mot VTE därutöver inte är indicerad.

Symtomgivande venös tromboembolism

Symtom vid djup ventrombos

Anamnesen är viktig hos patienter med misstänkt DVT och eventuella utlösande riskfaktorer bör eftersökas (Faktaruta 2). Vid DVT förklaras många av symtomen och de kliniska tecknen av venobstruktion och inflammation. Symtomen varierar från mycket lindriga till uttalade besvär. De kliniska symtomen är för ospecifika för att ensamma tillåta säker diagnos (21).

Flera symtom och fynd har visat sig ha diagnostiskt värde som del i det väletablerade Well-score, en klinisk poängbaserad bedömning vid djup ventrombos (22):

- lokaliserad ömhet längs djupa vener
- svullnad längs hela benet
- vadamfång > 3 cm större på den symtomgivande sidan jämfört med den asymtomatiska
- pittingödem, ensidigt eller mest på den symtomgivande sidan
- synliga venkollateraler (inte enbart åderbräck)

Differentialdiagnoser vid DVT är många och presenteras i Faktaruta 3.

Faktaruta 3. Vanliga differentialdiagnoser till djup ventrombos

Inflammation	Venös stas, lymfostas	Annat
<ul style="list-style-type: none"> • Hudinfektion • Erysipelas • Artrit • Tromboflebit 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymfödem • Posttrombotiskt syndrom • Venös obstruktion, annan genes • Hjärtsvikt (bilateral bensvullnad) • Hypoproteinemi på grund av lever- eller njursjukdom (bilateral bensvullnad) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fraktur • Arteriell ischemi • Bakercysta • Hematom • Akillesenruptur • Muskelruptur • Ledutgjutning

Symtom vid lungemboli

Vid lungemboli (LE) kan det finnas både en respiratorisk och en hemodynamisk komponent i den kliniska symtombilden. Precis som vid DVT kan symtomen vid LE vara diffusa och vid misstanke ska patienten frågas om eventuella utlösande riskfaktorer (Faktaruta 2). (23)

Det vanligaste symtomet och fyndet vid lungemboli är andfåddhet som kan utgöras av endast dyspne (självupplevd andfåddhet 79 %) eller även av takypne (observerad ökad andningsfrekvens > 20). I Wells-score för LE ingår som symtom och fynd enbart takykardi (hjärtfrekvens > 100) och hemoptys (24). Stor vikt läggs vid kliniska tecken på DVT samt vid risk-

faktorer, som en tidigare genomgången VTE, immobilisering och malignitet.

Differentialdiagnoserna till lungemboli är liksom för DVT många (Faktaruta 4). Många patienter med letal LE har sökt sjukvård utan att få rätt diagnos vilket illustrerar den ofta diffusa symtombilden och de många differentialdiagnoserna.

Faktaruta 4. Vanliga differentialdiagnoser till lungemboli

Akut dyspné	Pleuritmärta	Hemoptys	Högersvikt
<ul style="list-style-type: none"> • Pneumotorax • Astma • Hjärtsvikt • Pneumoni • Bronkit • Vaskulit 	<ul style="list-style-type: none"> • Pleurit • Pneumotorax • Pneumoni • Perikardit • Tumör • Vaskulit 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumör • Pneumoni • TBC • Mitralisstenos • Bronkit • Vaskulit 	<ul style="list-style-type: none"> • Hjärtinfarkt • Hjärttamponad • Myokardit • Pneumoni • KOL

Diagnostik

Diagnostiken av VTE bygger på klinisk bedömning och, om misstanken är stark, att man alltid objektivt ska verifiera diagnosen (7). Symtomen och de kliniska fynden vid både DVT och LE är nämligen ospecifika och räcker inte för diagnos.

Den kliniska sannolikheten för DVT och LE ska bestämmas med poängsystem enligt Well-score för klinisk sannolikhetsbedömning avseende DVT respektive LE (Tabell 2 respektive Tabell 3). Om sannolikheten för VTE är låg kan ett D-dimertest göras och om resultatet är negativt behöver inte utredning vad gäller VTE drivas vidare. D-dimertest i denna situation har hög sensitivitet (missar få VTE) och låg specificitet (kan bli positiv även vid andra sjukdomar). Negativ D-dimer och negativ Well-score har således ett högt negativt prediktivt värde för att utesluta VTE. D-dimer behöver inte analyseras när den kliniska bedömningen ger hög sannolikhet för DVT eller LE. Vid hög sannolikhet ska VTE antingen verifieras eller uteslutas med ultraljud och/eller röntgenologisk metod. D-dimer utgörs av nedbrytningsprodukter av korsbundet fibrin och förhöjd D-dimer ses vid VTE men också vid andra tillstånd, till exempel postoperativt, hos svårt sjuka och gravida samt vid hög ålder. ELISA-metoder för D-dimer bestämning är mest tillförlitliga men kräver laboratorietrustning. Varje metod måste valideras lokalt vilket är problematiskt på en vårdcentral, varför metoden lämpar sig bäst på sjukhus. En diagnostisk algoritm presenteras i Figur 1.

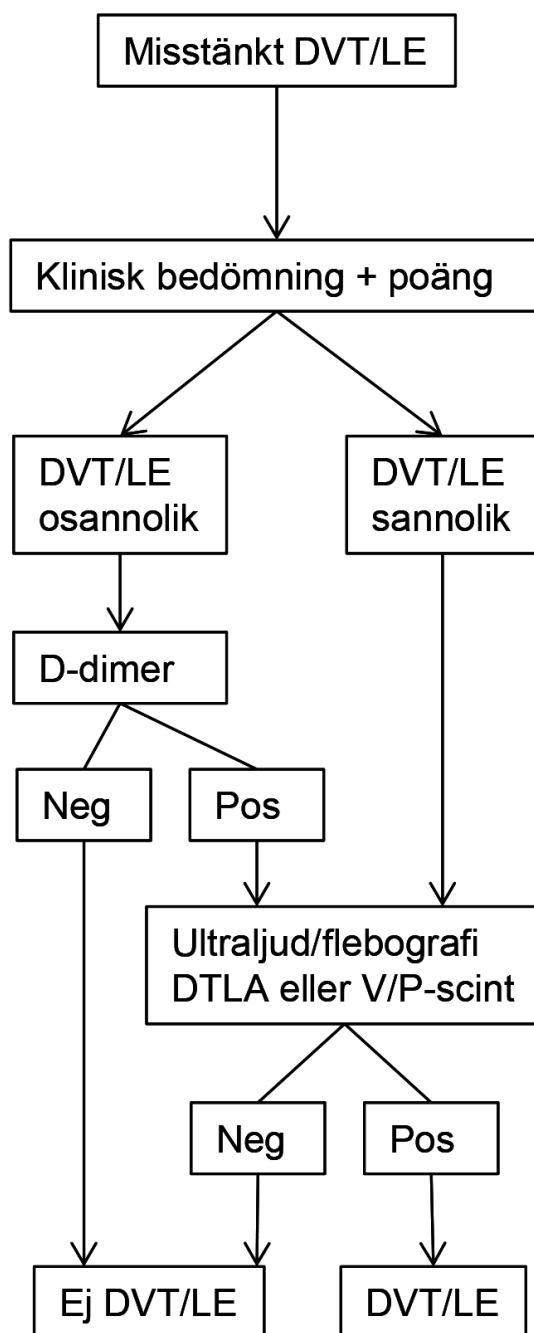
Tabell 2. Klinisk poängbaserad bedömning (Wells score) vid djup ventrombos

Symtom/fynd	Poäng
Aktuell cancer (behandlad de senaste 6 månaderna eller palliation)	1,0
Paralys, pares eller nyligen gipsat ben	1,0
Immobilisering \geq 3 dagar eller stor kirurgi de senaste 12 veckorna	1,0
Lokaliserad ömhet längs djupa vener	1,0
Svullnad i hela benet	1,0
Vadomfång > 3 cm större än på den asymtomatiska sidan	1,0
Pittingödem (ensidigt eller mest på den symtomgivande sidan)	1,0
Synliga ytliga venkollateraler (inte enbart åderbräck)	1,0
Tidigare verifierad VTE	1,0
Alternativ diagnos minst lika sannolik som DVT	- 2,0
Sannolikhet	Summerad poäng
Låg	0-1
Hög	\geq 2

Tabell 3. Klinisk poängbaserad bedömning (Wells score) vid lungemboli

Symtom/fynd	Poäng
Kliniska tecken på DVT (svullnad och ömhet)	3,0
LE lika eller mer sannolikt än andra diagnoser	3,0
Puls > 100 slag per minut	1,5
Immobilisering > 3 dagar eller kirurgi de senaste 4 veckorna (som krävt narkos/regional anestesi)	1,5
Tidigare verifierad VTE	1,5
Hemoptys	1,0
Malignitet behandlad de senaste 6 månaderna eller under palliation	1,0
Sannolikhet	Summerad poäng
Låg	\leq 4
Hög	> 4

Figur 1. Utredningsalgoritm vid misstänkt DVT eller LE



Diagnostik vid djup ventrombos

För att objektivt verifiera en DVT används ultraljud och flebografi som förstahandsmetoder. Ultraljud är en icke-invasiv undersökning och får anses vara förstahandsmetod med möjlighet till differentialdiagnostik (muskelruptur, hematom, Bakercysta etc). Ultraljud har god tillförlitlighet inom v. poplitea

till v. femoralis, men något sämre säkerhet på underben och i v. iliaca. En negativ ultraljudsundersökning, där även underbens vener identifierats, utesluter också DVT med god säkerhet. Vid osäkra ultraljudsfynd och kvarstående klinisk misstanke bör undersökningen kompletteras med flebografi.

Flebografi får anses vara en referensmetod men är till skillnad från ultraljud en invasiv undersökning. Flebografien är tillförlitlig inom benets och armens olika vensegment, men inte helt säker inom muskelvener, v. femoralis profunda och v. iliaca interna. I vissa situationer är därför DT/MR-angiografi ett alternativ, till exempel vid negativt ultraljud och misstanke om bäcken-trombos och ensidig bensvullnad eller hos överviktiga personer som är svårundersökta.

Diagnostik vid lungemboli

Lungröntgen är initialt ofta normal vid lungemboli, men är av värde för differentialdiagnostiken (pneumoni, pneumothorax, hjärtsvikt etc).

Datortomografi av lungartärer (DTLA) kan avslöja differentialdiagnoser.(25) Undersökningen kräver kontrastmedel. En positiv DTLA för LE är en säker diagnos och negativ DTLA utsluter med få undantag behandlingskrävande lungemboli.

Ventilations- och perfusions-skintigrafi erbjuds som regel endast kontorstid. Däremot kräver undersökningen ingen kontrasttillförsel och har inga kontraindikationer. Om inkonklusiv svar fås och klinisk misstanke kvarstår bör DTLA eller bilateral benundersökning med ultraljud övervägas.

Behandling

Initialt ska all VTE behandlas under 3–6 månader. Obehandlad VTE har en mycket hög mortalitet. Efter att behandling med antikoagulantia inletts får patienten röra sig fritt. Antitrombosstrumpa rekommenderas initialt. Patienter med uttalade besvär efter 1–2 månader kan ha nytta av ytterligare kompressionsbehandling.

Läkemedelsbehandling

1. NOAK (rivaroxaban, apixaban, edoxaban eller dabigatran) är idag (2017) den vanligaste behandlingen av VTE i Sverige och användningen ökar. Behandling med apixaban och rivaroxaban kan initieras direkt efter VTE-diagnosen. Behandling med dabigatran eller edoxaban på indikationen VTE ska däremot ha föregåtts av LMH subkutant under minst fem dagar. NOAK kräver sedan ingen monitorering annat än att man följer njurfunktionen vid några tillfällen. För dosering av NOAK var god se respektive läkemedels produktresumé/ Fass samt Terapirekommendation 1.
2. Behandling med warfarin, inledningsvis i kombination med LMH, är fortfarande ett av förstahandsalternativen vid VTE. Lågmolekylärt heparin (LMH) ges dagligen subkutant i minst fem dygn och vid behov längre tills $PK(INR) \geq 2,0$. Samtidigt initieras behandling med warfarin under PK-monitorering med INR målområde 2,0–3,0. För dosering av LMH (dalteparin, enoxaparin, tinzaparin) var god se Terapirekommendation 1 "Dosering av läkemedel mot VTE" samt respektive

läkemedels produktresumé/Fass. Pentasackariden fondaparinux är ett alternativ till LMH för patienter som tidigare reagerat på LMH (allergiska eller andra reaktioner).

3. Trombolys kan bli aktuellt vid lungembolisering.

Vid påvisad lungemboli bör riskstratifiering göras enligt någon riskskattningsmodell, till exempel PESI (pulmonary embolism severity index) och sPESI, som European Society of Cardiology rekommenderar (26, 27). I Faktaruta 5 anges faktorer som kan tala för sämre prognos och kan ha betydelse för val av behandling och vårdnivå. För patienter med massiv lungembolisering (minst två lobartärer) kan det vara en fördel att starta behandling omedelbart med ofraktionerat heparin tills man avgjort huruvida trombolysisk behandling ska ges eller inte.

Trombolys övervägs till patienter med lungemboli och cirkulatorisk instabilitet (systoliskt blodtryck < 90 mmHg eller blodtrycksfall > 40 mmHg under > 15 min och/eller högerkammarpåverkan) och kan vara livräddande, men risken för allvarlig blödning är 2–3 gånger ökad (28). Patienter som behandlas med trombolys ska därför vårdas på IVA- eller HIA-avdelning.

Endast rt-PA (alteplas) är godkänt för trombolysisk behandling av VTE i Sverige. Alteplas ges 10 mg som bolusdos intravenöst, därefter följt av infusion med 90 mg under 2 timmar. Vid hög DVT med uttalade symtom kan man överväga lokal trombolys av iliofemoral trombos, oftast med kateter via v. poplitea, eventuellt med mekanisk fragmentering av trombosen. Risken minskar då för posttrombotiskt syndrom. Metoden är resurskrävande och särskild radiologisk expertis är nödvändig. Dessutom föreligger en viss ökad blödningsrisk (29).

Faktaruta 5. Faktorer associerade med sämre prognos och hög risk vid lungemboli

Massiv lungemboli	Minst 2 affekterade lobartärer eller mer än 50 % vid perfusions-skintigrafi.
Påverkad hemodynamik	Hypotension (SBT < 100), puls > 110/min, chockindex > 1 (= puls dividerat med systoliskt blodtryck), yrsel, svimning
Högerkammarpåverkan enligt EKG	T-neg V1-4 och/eller SI/QIII/TIII, nyttillkommet förmaksflimmer
Högerkammarpåverkan med biokemiska markörer	Förhöjda hjärtbiomarkörer (BNP, NT-proBNP, Trop T och Trop I)
Högerkammarpåverkan på ekokardiografi	Dilaterad höger kammare, förhöjt systoliskt PA-tryck, avplanad eller invers septumrörelse, myokardhypokinesi
Högerkammarpåverkan på DTLA	Högerkammardiameter/ vänsterkammardiameter > 1,0
Nedsatt hjärtlungreserv	Känd hjärtlungsjukdom

Uppföljande behandling/sekundärprofylax

Efter en distal DVT med eller utan riskfaktorer ges som regel 3 månaders behandling och efter en proximal DVT eller okomplicerad lungemboli ges 6 månaders behandling med warfarin eller NOAK. Vid återfall i VTE, komplicerade VTE med kvarstående riskfaktorer, till exempel aktiv cancer eller vissa trombofilier, eller livshotande VTE (bland annat massiv lungemboli) övervägs långtidsbehandling med årlig riskutvärdering. Se Terapirekommendation 2.

Uppföljande behandling/sekundärprofylax med LMH utan waran eller NOAK bör alltid övervägas vid aktiv cancer men kan även vara aktuell i andra situationer, exempelvis under graviditet. För dosering se Terapirekommendation 1 samt produktresumé alternativt FASS för respektive läkemedel.

Risken att drabbas av komplikationer vid behandling med warfarin eller NOAK måste sättas i relation till vinsten med behandlingen. Patienter med VTE under kontinuerlig behandling med orala antikoagulantia löper en risk för ny trombos på 1–2 % per år. Från litteraturen kan man uppskatta att för en patientgrupp med tidigare VTE och utan orala antikoagulantia är

risken för recidiv av VTE 3–8 % per år beroende på om patientens tidigare VTE har varit associerad med permanent eller temporär riskfaktor. Under vissa omständigheter kan risken vara större. Denna riskökning ska vägas mot risken att drabbas av en allvarlig blödning, som kan uppskattas till 1–4 % beroende på riskfaktorer, till exempel ålder. I litteraturen finns en stor heterogenitet avseende risken för blödningskomplikationer främst beroende på definition av begreppet allvarlig blödning, men även relaterat till studieupplägg. Randomiserade kontrollerade studier (RCT) redovisar lägre risk än i observationsstudier med uppföljning av kohorter.

Vad som är optimal behandlingsduration vid idiopatisk (oprococerad) förstagångs-VTE är fortfarande oklart. Patienter med idiopatisk VTE har högre recidivrisk än patienter med övergående riskfaktor. Minst 3–6 månaders behandling ska ges. Varje patient får bedömas individuellt och beroende på uppskattad återfallsrisk i VTE och blödningsrisk får väljas 3–6 månader alternativt långtidsbehandling med årlig kontroll. Patientens uppskattade årliga trombosrisk måste vägas mot patientens årliga blödningsrisk.

Terapirekommendation 2. Duration av antikoagulantibehandling vid VTE

Indikation för antikoagulationsbehandling	Klinisk praxis
VTE associerad med övergående riskfaktor (första VTE)	<ul style="list-style-type: none"> • Distal DVT: 3 månader • Proximal DVT: 6 månader • Lungemboli: 6 månader
VTE idiopatisk (första VTE)	<ul style="list-style-type: none"> • Distal DVT: 3 månader^a • Proximal DVT: 6 månader^a • Okomplicerad lungemboli: 6 månader^a
Övriga, till exempel återfall i VTE, aktiv cancer, komplicerad förstagångs-VTE (massiv LE med högerkammarpåverkan, proximal DVT i ben med cirkulationspåverkan etc), patienter med hög risk för återfall	<ul style="list-style-type: none"> • Långtidsbehandling med årlig utvärdering

^a OBS! Absoluta behandlingstider efter idiopatisk förstagångs-VTE kan inte ges. Alla patienter bör läkklarbedömas efter 3–6 månaders behandling.

Ingrepp på antikoagulantibehandlade patienter

Mindre hudkirurgi och mjukdelspunktioner kan utföras vid terapeutiskt INR med kompression efteråt (30).

Vid större kirurgi, ledpunktioner och biopsier av inre organ måste INR-värdet sänkas till 1,5 vilket bör göras i samråd med antikoagulations- (AK-) mottagning. Tandextraktion kan göras vid terapeutiskt INR (2–3). Vid tandextraktion ska patienten vid behov ha en sudd indränkt i tranexamsyra under en dryga halvtimme efter ett ingrepp samt rekommenderas att ej intaga varm dryck och föda första dygnet efter en extraktion. Se även Terapirekommendationer i kapitlet Munhållans sjukdomar.

Grundprincipen för NOAK-behandling i samband med invasiva ingrepp eller kirurgi är att NOAK sätts ut 1–2 dagar innan ingreppet i fråga. Återinsättning av NOAK görs 1–2 dagar efter invasiva ingrepp/kirurgi. Vid tandingrepp bör NOAK inte sättas ut. För specifika råd om respektive preparat, var god se rekommendationer från Svenska sällskapet för trombos och hemostas (31). Grundprincipen för NOAK gäller även för hepariner.

Åtgärder vid avvikande PK(INR)-värden

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

- Vad är den sannolika orsaken till PK(INR)-avvikelsen?
- Behöver patienten kontaktas?
- Behöver 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 eventuellt extrados warfarin och justera vid behov veckodosen.
- Ge vid behov tillägg av LMH i profylaxdos, ökad profylaxdos eller i vissa situationer terapeutisk dos till patienter med hög tromboembolirisk, till exempel de med mekanisk hjärklaff eller som nyligen påbörjat behandling för venös eller arteriell tromboembolism. Se Faktaruta 6.
- Kontrollera PK(INR) inom några dagar till en vecka.

Åtgärder vid högt PK(INR) (> 4,0)

- Kontakta vid behov patienten för att utreda orsaken.
- Gör vid behov uppehåll med warfarin och justera eventuellt veckodosen.
- Ge vid behov vitamin K – 2 mg peroralt av den intravenösa lösningen (Konaktion Novum). Se Faktaruta 7.
- Kontrollera PK(INR) inom några dagar till en vecka.

Faktaruta 6. Dosering av LMH vid avvikande låga PK(INR)-värden

Profylaxdoser av LMH

- Ökad profylaxdos innebär ett tillägg på 50–100 %

Dalteparin (25 000 IE/ml)	5 000 IE = 0,2 ml × 1 s.c.
Tinzaparin (10 000 IE/ml)	4 500 IE = 0,45 ml × 1 s.c.
Enoxaparin (100 mg/ml)	40 mg = 0,4 ml × 1 s.c.
Fondaparinux (2,5 mg/0,5 ml)	2,5 mg = 0,5 ml × 1 s.c.

Faktaruta 7. Dosering av vitamin K vid avvikande höga PK(INR)-värden

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.

- Konaktion Novum, injektionsvätska, lösning 10 mg/ml.
- Den intravenösa lösningen kan ges peroralt 1,0–5,0 mg, beroende på PK(INR) och klinisk situation.
- Hög dos, till exempel 10 mg, kan ge resistens mot warfarin i mer än en vecka, vilket kan vara en olägenhet om man avser att fortsätta warfarinbehandlingen.
- Svenska sällskapet för trombos och hemostas har givit tydliga riktlinjer för hur vitamin K ska användas för att reversera warfarineffekten. Se "Waran och Waranbehandling – en handbok", kapitel 3 och 14, www.ssth.se (31).

Poliklinisering av VTE-patienter

DVT

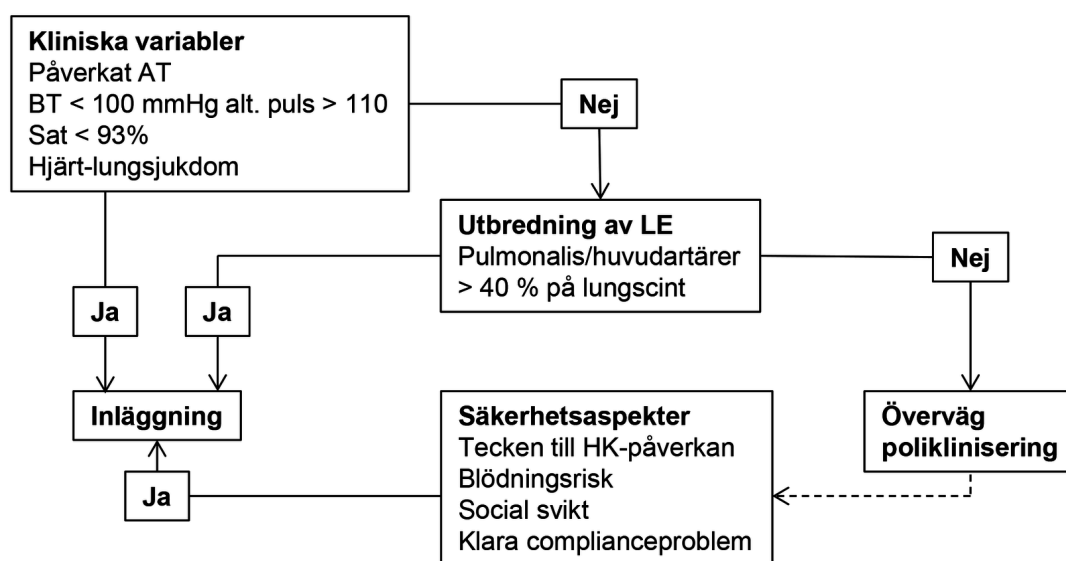
Idag polikliniseras över 80 % av patienterna med DVT. Patienter som får anses olämpliga för poliklinisering är till exempel de med uttalad symtomatologi, okontrollerad hypertoni, annan allvarlig sjuklighet (till exempel cancer), pågående blödning, CNS-blödning eller CNS-operation, ökad blödningsrisk, graviditet och bristande compliance (demens, missbruk).

Lungemboli

Poliklinisk behandling av patienter med lungemboli görs vid opåverkat allmäntillstånd, normala vitalparametrar (som puls, blodtryck, andningsfrekvens, saturation, temperatur) samt frånvaro av prognostiskt ogynnsamma tecken som till exempel högerkammarpåverkan. Inläggning bör övervägas vid förekomst av faktorer som komplicerar antikoagulansbehandlingen (till exempel graviditet, blödningsrisk och missbruk), samt om patienten har minskade kardiopulmonella reserver (kronisk lung- eller hjärtsjukdom, utbredd LE) eller annan allvarlig sjukdom (till exempel cancer).

Se Figur 2 och Faktaruta 5.

Figur 2. Behandlingsalgoritm som stöd för behandling utifrån hemodynamisk påverkan och prognos vid misstänkt lungemboli (modifierad efter ESC)



Komplikationer

VTE är en allvarlig sjukdom som obehandlad kan leda till lungembolism och plötslig död (mors subita). Andra komplikationer är kronisk pulmonell hypertension, ett allvarligt tillstånd med dålig prognos. Posttrombotisk syndrom kan leda till bensår. Bensår är en DVT-komplikation som ofta manifesterar sig efter 2–5 år hos cirka 10 % av patienterna. Blödning är en allvarlig komplikation till antikoagulationsbehandling och kan beräknas inträffa för 1–4 % av patienterna årligen. Vid ålder över 80 år är risken för allvarlig blödning högre. Patienterna bör därför alltid bedömas ur riskhänseende också för blödning.

Behandling av blödningskomplikationer vid antikoagulantibehandling och trombolys

Vid akuta blödningskomplikationer till perorala antikoagulantia finns idag så kallade PCC (protrombinkomplexkoncentrat) (30). De två produkter som finns i Sverige är Oplex och Confidex. Doseringen av dessa bör ske i samråd med specialist om behandlande läkare inte är förtrogen med dessa produkter. Den vanliga dosen är 1 000–1 500 IE och reverserar warfarineffekten. K-vitamin ges ofta samtidigt i dosen 2,5–5,0 mg intravenöst.

Till LMH finns ingen tydlig antidot men protaminsulfat kan i enstaka fall övervägas. Denna behandling bör dock alltid ske i samråd med specialist.

Till dabigatran finns nu en specifik antidot, idarucizumab, som lagerhålls på de flesta sjukhusbundna akutmottagningar i Sverige. Preparatet ges som två infusioner med 15 minuters intervall, och har då en mycket specifik effekt på dabigatran. I kliniska prövningar har det visat sig ha god effekt.

Till apixaban, edoxaban och rivaroxaban finns idag inga specifika antidoter. Kliniska prövningar pågår med en specifik antidot mot perorala faktor Xa-hämmare och godkännande i Europa kan väntas under 2017 eller senare.

I en situation med allvarlig blödning kan PCC användas och då bör det alltid ske i samråd med specialist.

Vid trombolys med till exempel t-PA behövs ingen specifik antidot då preparatet har mycket kort halveringstid (minuter).

Se Faktaruta 8.

Faktaruta 8. Antidoter

Antikoagulantia	Antidot
Warfarin	Vitamin K – ger effekt inom 12–24 timmar PCC – ger effekt inom minuter
LMH	Protamin – effekten är svårvärderad
Dabigatran	Idarucizumab – ger effekt inom minuter
Apixaban, edoxaban, rivaroxaban	Ingen specifik antidot är registrerad (2016). Vid allvarliga blödningar kan PCC testas.

Trombofiliutredning

Av den mångfald genetiska varianter som är kopplade till ökad risk för VTE är det än så länge bara faktor V Leiden-mutationen som orsakar APC-resistens, protrombin G20210A-mutationen samt ärftlig brist på antitrombin, protein C och protein S, som bestäms i klinisk praxis (Faktaruta 2 och Tabell 4) (32).

APC-resistens orsakat av faktor V Leiden är den vanligaste genetiska riskfaktorn med koppling till venös trombos. APC-resistens är en relativt sett måttlig men vanlig riskfaktor (heterozygot form förekommer hos 5–11 % av befolkningen). Risken för en första trombos är 3–5 gånger ökad, men för återinsjuknande i trombos ses endast cirka 1,5 gångers riskökning (33). Den homozygota formen innebär 10–16 gångers riskökning för en första trombos och cirka 2 gånger ökad risk för återinsjuknande i trombos. Värdet av att kontrollera APC-resistens hos patienter med venös trombos har diskuterats eftersom riskökningen för en ny trombos är relativt låg.

Protrombingenmutationen G20210A medför en ökad nivå av protrombin som ger en ökad risk för venös trombos. Riskökningen är aningen mindre än den för APC-resistens (2–3 gånger ökad risk).

Se även Faktaruta 9.

Antitrombin-, protein S- och protein C-brist innebär alla sänkta nivåer av koagulationssystemets naturliga hämmare. Heterozygot brist på någon av dessa brukar ofta i selekterade familjer leda till en VTE före 50 års ålder. Homozygot brist på protein C och protein S leder till fatal purpura fulminans inom några timmar efter partus. Homozygot brist på antitrombin har inte beskrivits och är inte förenlig med liv. Flera mutationer har beskrivits för varje protein varför genetisk testning med DNA-sekvensering inte sker i klinisk praxis. Diagnostiken baseras därför i praktiken på upprepade mätningar av respektive faktor.

Den hereditära naturen bekräftas genom familjeanalys. Risken för en första trombos ökar 10–16 gånger vid protein S-, protein C- eller antitrombrist, återfall i en ny venös trombos är cirka 2 gånger ökad.

Förhöjda nivåer av koagulationsfaktor VIII, IX och XI är förknippade med en 2–3 gånger ökad risk för VTE. Höga nivåer av faktor VIII kan vara ärftliga, för faktor IX och XI är det mer oklart. En del av förhöjningen av faktor VIII är kopplat till AB0-blodgrupp. Individer med 0-blodgrupp har lägre faktor VIII-nivåer och lägre VTE-risk. Bestämning av AB0-blodgrupp och faktor VIII-nivåer väntar ännu på en plats i klinisk praxis. Det sällsynta tillståndet homocystinuri som orsakas av brist på enzymet cystationin-beta-syntas medför en kraftig homocystinemi och ökad risk för såväl arteriella som venösa trombos. Måttlig homocystinemi av annan anledning har också visats ha samband med en ökad risk för VTE men sambandet tycks inte vara kausalt. En genetisk variant i MTHF genen (C677T) som går med ökad nivå av homocystin i plasma har inte visats sig vara en risk faktor för VTE.

Screening för trombofili rekommenderas inte generellt vid VTE utom för patienter under 50 år, recidiverande tromboembolisk sjukdom eller om stark hereditet föreligger. Prover att ta vid trombofiliutredning är:

- antitrombin
- protein C
- protein S fritt
- faktor V-mutation (det vill säga APC-resistens)
- protrombinmutation
- kardioplipinantikroppar (IgG)
- lupusantikoagulans
- eventuellt faktor VIII.

Vid påvisad ärftlig koagulationsrubbning ska förstegradssläktingar erbjudas utredning, det vill säga barn (när de är äldre än 10–12 år), syskon och föräldrar.

Cancer förekommer hos omkring 5 % av patienterna vid diagnos och många gånger är det uppenbart att patienten har någon annan allvarlig sjukdom som orsak till sin VTE. Generell screening av patienter för cancersjukdom kan inte rekommenderas, men noggrann anamnes och undersökning ska alltid göras. På riktad indikation ska man vara liberal att utreda misstänkt cancer eller annan bakomliggande sjukdom. Riskfaktorer för cancer är ålder över 70 år och anemi vid diagnosen av VTE.

Tabell 4. Prevalenstal för genvarianter som medför ökad risk för VTE

Trombofili-abnormitet	Prevalens (%)		Relativ risk	
	Allmänna befolkningen	VTE-patienter	Primär VTE	Recidiv
Antitrombinbrist	0,02–0,2	1	10–20	2,5
Protein C-brist	0,2–0,4	3	10	2,5
Protein S-brist	0,03–0,1	2	10	2,5
Faktor V Leiden (heterozygot)	5–10	20–25	3–5	1,5
Faktor V Leiden (homozygot)	0,02–0,1	1,5–4	10–16	2
Protrombin G20210A (heterozygot)	2	6–7	3–4	1,5
Protrombin G20210A (homozygot)	0,01	< 1	?	?

Faktaruta 9. Åtgärder vid påvisad heterozygot faktor V- eller protrombinmutation**Vid mutation utan genomgången trombos ges följande råd:**

- Patienten ska aktivt röra på benen vid längre resor/flygresor samt undvika uttorkning.
- Kombinerade p-piller och östrogenbehandling ska undvikas under fertil ålder
- Post-menopausal östrogenbehandling (lägre risk) ska individualiseras.
- Profylax bör diskuteras i samband med operation, benbrott, graviditet och långvarigt sängläge.
- Vid sjukdom bör patienten berätta om sin koagulationsrubbnings för läkaren.

Vid mutation, efter genomgången trombos:

- Fortsatt handläggning ska ske vid, eller i samråd med, specialistklinik.

Ovanliga lokaliseringar av venös trombos

Tromboser i arm, venösa kärl i buken eller i CNS är relativt ovanliga och står för omkring 5 % av all VTE. Ovanlig lokalisering kan vara en manifestation av familjär trombofili, till exempel antitrombin, protein C och protein S-brist samt Faktor V Leiden och protrombingenmutationen G20210A. Behandling och riskfaktorer skiljer sig inte nämnvärt från LE och DVT och dessa relativt ovanliga tromboser avhandlas inte ytterligare.

Tromboflebit

Tromboflebit eller ytlig trombos är vanligt och debuterar ofta som en palpabel och ömmande kärlsträng i underhuden, som på underbenet ibland sträcker sig upp på låret. Ofta finns ett starkt inflammatoriskt inslag med sekundär trombosbildning. Tromboflebit kan uppstå i ett kärl, som retas av läkemedel el-

ler bakterier, vid kirurgi av varicer, spontant i varicer eller sekundärt till vissa sjukdomar (malignitet, Behçets syndrom eller morbus Buerger) samt i ökad frekvens vid vissa trombofiler (APC-resistens, brist på protein C eller protein S). Eftersom DVT i samma eller i det kontralaterala benet förekommer samtidigt hos 10–50 % hos patienterna med ytlig trombos bör alltid noggrant status utföras och båda benen undersökas. D-dimer kan vara ökad vid en ytlig tromboflebit men få studier har undersökt D-dimernivåer vid ytlig tromboflebit. Wells score är inte heller validerat vid ytlig tromboflebit. Ultraljud görs på liberal indikation vid tromboflebit för att utesluta DVT och bör alltid göras när större vener, till exempel v. saphena magna och v. saphena parva, är drabbade.

Behandling av tromboflebit

Dokumentationen är bristfällig när det gäller behandling av tromboflebit. Korta isolerade tromboflebit med liten risk för djup trombos har föreslagits att behandlas med antiinflammatoriska läkemedel som till exempel ibuprofen 400 mg 3 gånger/dag. Ett annat alternativ kan vara heparinoider lokalt. Lokal applikation av Hirudid kräm kan ge god symtomlindring och majoriteten av patienterna svarar bra på behandling 2 gånger dagligen under några veckor. LMH i halv eller full behandlingsdos i 1–2 veckor eller tills de akuta symtomen avklingat kan vara indicerat som symtomatisk behandling och profylaktisk åtgärd mot trombotisering av djupare kärl. Fondaparinux är det enda läkemedlet med ytlig tromboflebit som godkänd indikation (för dosering se produktresumé/FASS). Vid samtidig djup ventrombos ges behandling för denna. Kirurgi i form av akut hög underbindning övervägs vid migration av tromboflebiten till v. saphena magna på låret som närmar sig lumsken. Detta eliminerar risken för propagation av trombosen och lungembolisering.

Östrogen och trombos

Östrogenkomponenten i p-piller ökar risken för trombos trefaldigt (34). Gestagenkomponenten i tredje generationens p-piller (desogestrel, gestoden) ökar risken uppskattningsvis 1,7 gånger jämfört med andra generationens p-piller, troligen på grund av en mer uttalad antiandrogen effekt. Kvinnor med venös insufficiens och kraftig övervikt bör ordinerars antikonceptionsmedel utan östrogen. Se även kapitlet Antikonception och aborter, avsnittet Djup ventrombos.

Risken för VTE ökar 2–3 gånger av östrogensättning mot klamakteriebesvär. Vid elektiv kirurgi är det fördelaktigt om behandling med östrogen sätts ut 1 månad i förväg för att minska trombosrisken. Återinsättning kan ske 1 månad efter operation. Hos patienter med konstaterad VTE kan östrogenbehandlingen behållas så länge patienten är skyddad med antikoagulantia.

Kombinationen rökning och p-piller ger synergistisk riskökning för trombos.

Kvinnor som önskar p-piller men har en nära släkting med venös tromboembolism bör också få antikonceptionsmedel utan östrogen. Det finns inte indikation för trombofiliutredning hos dessa, då ett negativt resultat inte utesluter trombofili och därmed inte ändrar ställningstagandet.

Graviditet och trombos

Incidensen av tromboembolism är ungefär 1 på 1 000 graviditeter, det vill säga ungefär 10 gånger ökad jämfört med icke-gravida kvinnor (35). Riskfaktorer för VTE under och efter graviditet är följande:

- BMI > 28 kg/m²
- rökning
- tidigare venös tromboembolism
- varicer, trombofili
- akut kejsarsnitt
- preeklampsi.

Kompressionsstrumpor rekommenderas profylaktiskt vid ökad risk. Medikamentell profylax ges med LMH, men dosen beror på graden av trombosrisk och kan behöva justeras under en graviditet. Denna behandling bör skötas via specialistmottagning. Vid misstänkt DVT drivs diagnostiken i första hand med ultraljud – för bäckentrombos helst med magnetkamera. Lungemboli diagnostiseras med lungskintigrafi, datortomografi eller bilateralt ultraljud av benens vener. D-dimertest och Wells score är inte så användbara på gravida. Ultraljud görs därför på vidare indikation för gravida än för andra vid klinisk misstanke om trombos. Behandling av VTE bör inledas på sjukhus. I akutskedet används ofraktionerat heparin eller LMH. Warfarin är kontraindicerat vid graviditet. För sekundärprofylax är LMH att föredra. Se även kapitlet Sjukdomar och lä-

kemedel under graviditet och amning, avsnittet Graviditet och läkemedel. Efter förlossningen är warfarin ett alternativ till LMH, då passagen till modersmjölken är försumbar. NOAK rekommenderas för närvarande inte till gravida och/eller ammande kvinnor.

Venös tromboembolism hos barn

Incidensen av venös tromboembolism är < 1 per 100 000 barn och år (36). Högst risk ses hos barn < 1 års ålder och hos barn i tonåren. Till skillnad från hos vuxna kan man i de flesta fall påvisa en utlösande orsak hos barn. I många fall är trombosen associerad till en central venkateter (CVK) eller liknande. Trombos i de övre extremiteterna ses nästan lika ofta som i de nedre extremiteterna. Diagnostik och behandling sköts av pediatriker på sjukhus.

För diagnostik av venös tromboembolism är den huvudsakliga erfarenheten baserad på flebografi och lungskintigrafi. Då venös access ofta kan vara svårt kan ultraljud istället för flebografi göras som initial undersökning.

Trombolytisk terapi kan ges vid lungembolism som är massiv eller inte svarar på heparin samt vid utbredd djup ventrombos, men är förenad med ökad blödningsrisk. Om trombolytisk behandling till barn övervägs bör detta ske i samråd med pediatriker som har erfarenhet av denna typ av behandling.

Sekundärprofylax kan ges med fortsatt LMH eller övergång till warfarin som hos vuxna. Vid tillfälligt utlösande trombosorsak som elimineras och med normalisering av status, ges sekundärprofylax i 3 månader. Efter oprovocerad tromboembolism förlängs behandlingen till 6–12 månader och om denna recidiverar ges behandling tills vidare (24).

För de lågmolekylära hepariner som är registrerade i Sverige finns nämnvärd pediatrik dokumentation bara för enoxaparin. Se vidare i Terapirekommendation 3.

Terapirekommendation 3. Dosering av hepariner vid venös tromboembolism hos barn

	Dosering ^a	Önskad plasmanivå
Lågmolekylära hepariner		
Enoxaparin	1,0–1,5 mg/kg kroppsvikt 2 gånger/dag	0,5–1,0 anti-Xa-enheter i prov taget 4–6 timmar efter subkutan injektion
Dalteparin	100–150 IE/kg kroppsvikt 1 gång/dag	
Tinzaparin	175–275 IE/kg kroppsvikt 1 gång/dag	
Ofraktionerat heparin		
Bolusdos	Högst 75–100 IE/kg kroppsvikt	0,35–0,70 anti-Xa-enheter/ml (eller APTT motsvarande detta)
Infusion	20–28 IE/kg kroppsvikt/timme	

a. Högst dos ges neonatalt och dosen reduceras successivt från 2 månaders ålder. Gäller alla hepariner.

Referenser

1. Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. Stockholm: SBU; 2002. www.sbu.se
2. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
3. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:464-74.
4. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:1004-8.
5. Zöller B, Li X, Ohlsson H, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Family history of venous thromboembolism as a risk factor and genetic research tool. *Thromb Haemost* 2015;114:890-900.
6. Morange PE, Suchon P, Trégouët DA. Genetics of Venous Thrombosis: update in 2015. *Thromb Haemost* 2015;114:910-9.
7. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012;379:1835-46.
8. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 2012;141:e419S-94S.
9. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*;373:697-704.
10. van Dongen CJJ, van der Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004: CD001100.
11. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140:867-73.
12. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349:1695-702.
13. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:146-53.
14. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-52.
15. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510.
16. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97.
17. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.
18. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-18.
19. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.
20. Bergqvist D, Eriksson B, Eriksson H, Nyman U, Ljungström K-G, Schulman S, et al. Socialstyrelsens riktlinjer för vård av blodpropp/venös tromboembolism 2004. Elanders Gotab, Stockholm, 2004, s 1-147.
21. Sandler DA, Martin JF, Duncan JS, Blake GM, Ward P, Ramsay LE, Lamont AC, Ross B, Sherriff S, Walton L. Diagnosis of deep-vein thrombosis: comparison of clinical evaluation, ultrasound, plethysmography, and venoscan with X-ray venogram. *Lancet* 1984;2:716-9.
22. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1227-35.
23. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Sostman HD, Tapson VF, Buckley JD, Gottschalk A, Goodman LR, Wakefield TW, Woodard PK. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med* 2007;120:871-9.
24. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83:416-20.
25. Huisman MV, Klok FA. How I diagnose acute pulmonary embolism. *Blood* 2013;121:4443-8.
26. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary

- embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69, 3069a-3069k.
27. Aujesky D, Perrier A, Roy PM, Stone RA, Cornuz J, Meyer G, et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med.* 2007;261:597–604.
 28. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744–9.
 29. Enden T, Haig Y, Klow NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:31–8.
 30. Profylax mot och reversering av blödning orsakad av anti-vitamin K (AVK)-läkemedel – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2006;17:11–39
www.lakemedelsverket.se
 31. Svenska sällskapet för trombos och hemostas.
www.ssth.se
 32. Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost.* 2015;114:885-9.
 33. Sundquist K, Sundquist J, Svensson PJ, Zöller B, Memon AA. Role of family history of venous thromboembolism (VTE) and thrombophilia as predictors of VTE recurrence: a prospective follow-up study. *J Thromb Haemost* 2015;13:2180-6.
 34. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD004143.
 35. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* 2012;141:e691S–736S.
 36. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, Vesely SK. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 2012;141:e737S–801S.

För vidare läsning

- a. Gottsäter A, Svensson PJ, red. Klinisk handläggning av venös tromboembolism. Lund: Studentlitteratur AB. 2010. ISBN 9144053196.
- b. Schulman S. Trombos och emboli. I: Gahrton G, Juliusson G. Blodets sjukdomar. Lund: Studentlitteratur

AB; 2012. s 299–308. ISBN 9789144069241.

© Läkemedelsverket | Senast ändrad: 2017-03-09 16:35