

Venös tromboembolism och medel mot trombos

Sam Schulman, HHS General Hospital, Hamilton, ON, Kanada
Kjell Lindström, Primärvårdens FoU-enhet, Jönköping

Inledning

Djup ventrombos (DVT) diagnostiseras hos 15 000–20 000 patienter årligen i Sverige och lungemboli hos ca 4 000 patienter. Båda tillstånden underdiagnostiseras, t ex påträffas fatal lungemboli ofta vid obduktioner – i den mån sådana numera utförs. Även om fördelningen mellan könen totalt sett är lika, drabbas fler kvinnor upp till drygt 50 års ålder än män, beroende på hormonella faktorer. Risken för venös tromboembolism ökar generellt med åldern på ett exponentiellt sätt.

Etiologi

Orsakerna till venös tromboembolism kan alltid hänföras till en eller flera av komponenterna i Virchows triad bestående av försämrat blodflöde, förändringar i blodets sammansättning och i kärlväggen. I Faktaruta 1 sammanfattas riskfaktorerna för venös tromboembolism. Den inbördes ordningen motsvarar inte frekvensen, som kan vara svår att jämföra.

Numera ges trombosprofylax rutinmässigt vid större ortopedisk kirurgi och andra ingrepp hos högriskpatienter, varför trombosincidensen för denna grupp har reducerats. Med tilltagande användning av förlängd postoperativ trombosprofylax bör ytterligare reduktion vara möjlig.

Riskfaktorer för venös tromboembolism

Förvärvade

- Kirurgiska ingrepp – speciellt vid
 - a) större ortopediskt ingrepp eller cancerkirurgi
 - b) lång operationstid
 - c) generell anestesi
 - d) reoperation
 - e) äldre patient
- Trauma, speciellt höftfraktur och ryggmärgsskada
- Stroke, mest i det paretiska benet (60–70%)
- Hjärtinfarkt med hjärtsvikt
- Cancer
- Myeloproliferativa sjukdomar
- Nefrotiskt syndrom
- Systemisk lupus erythematosus
- Fosfolipidantikroppssyndrom (kardiolipin-antikroppar och/eller lupusantikoagulans)
- Inflammatorisk tarmsjukdom
- Hjärtsvikt
- Immobilisering
- Tidigare venös tromboembolism
- Gravitet
- Hyperhomocysteinemi
- Förhöjd nivå av koagulationsfaktorer (framför allt faktor VIII)
- Läkemedel (östrogener, cytostatika, steroider, heparin vid heparininducerad trombocytopeni)

Medfödda

- Kärlanomalier och toraxapertursyndrom
- Brist på antitrombin, protein C eller protein S
- Mutation i protrombingenen (G20210A) eller i faktor V (G1691A) med APC-resistens

Patogenes

En venös trombos uppstår vanligen på läsidan av en venklaff, där blodflödet är långsamt eller obefintligt. Syrebrist med åtföljande endotelskada och adhererande leukocyter förmodas bidra till patogenesen. Detta inträffar ofta i någon av vadens vener eller i en muskelven och tillväxten sker först i proximal riktning. Om kärlet ockluderas helt av trombos kan också retrograd tillväxt ske. Adherens av tromben till en utbredd endotelyta tycks vara associerad till mer inflammatoriska symtom (smärta, värmeökning, rodnad), medan ocklusion av kärlet åtföljs av svullnad, ökad venteckning och cyanos.

Naturalförloppet för trombosen kan vara

- spontan lysering
- avstannad tillväxt med fibrotisering, inkorporering i venväggen och eventuellt rekanalisering
- fortsatt tillväxt och/eller
- embolisering.

Risken för det sistnämnda ökar ju mer proximalt trombosen når, medan spontan lys är vanligast vid isolerad vadvenstrombos. Asymtomatiska lungembolier ses vid screeningundersökning hos ca hälften av patienterna med symtomgivande djup venstrombos.

Primärprofylax

Kostnadseffektiv primärprofylax förutsätter en hög incidens av venös tromboembolism samt att den profylaktiska metoden reducerar antalet symtomgivande sjukdomsfall betydligt och innebär en låg risk för blödningsbiverkningar. Vid större kirurgi är incidensen av venös tromboembolism ofta så hög att trombosprofylax bör ges. Klara indikationer för profylax anges i Fakturata 2 (1).

Kompressionsstrumpor är den metod som ger lägst antal biverkningar men den profylaktiska effekten är låg om den inte kombineras med läkemedel. Lågmolekylärt heparin (LMH) är effektivare än ofraktionerat heparin för att förebygga lungembolier och används därför i hög utsträckning på Sveriges opererande kliniker. Vid allmänkirurgi

Profylax mot venös tromboembolism

Primärprofylax

- Postoperativt – särskilt vid
 - ortopedisk kirurgi vid större fraktur i bäcken/ nedre extremitet
 - artroplastik på nedre extremitet
 - laparotomi eller motsvarande och en patient > 40 år
 - reoperation
 - tidigare tromboembolism, utbredda symtomatiska varicer eller känd koagulationsrubbnings
 - malignitet
 - fetma (BMI > 30 kg/m²)
 - operationstid > 90 minuter
 - p-piller eller östrogensubstitution som inte hunnit sättas ut 1 månad före operationen
 - graviditet
- En patient som immobiliseras och har cancer, tidigare trombos eller känd koagulationsrubbnings

4–6 veckors sekundärprofylax

- Vid utbredd tromboflebit
- Vid distal djup ventrombos (DVT) med känd orsak (t ex postoperativt)

Sekundärprofylax under längre tid efter venös tromboembolism

- Se Terapirekommendationerna Duration av sekundärprofylax, s 280

är profylaxstart postoperativt en fördel, pga lägre blödningsrisk. Vid ortopedisk kirurgi är start kvällen före eller 4–8 timmar efter operationen sannolikt likvärdigt.

Vid ortopedisk kirurgi är de perorala medlen rivaroxaban och dabigatran goda alternativ, som underlättar den rekommenderade förlängda profylaxen upp till 35 dagar postoperativt.

Lokala vårdprogram som detaljerat beskriver indikationer, profylaxmetod och behandlingslängd bör finnas på varje klinik.

Vid icke-kirurgiska sjukdomar bör patienter med ökad trombosrisk få profylax. Den validerade Padua Prediction Score kan användas för att selektera fram dessa patienter (Tabell 1, s 273) (2). Vid hjärtinfarkt ges idag vanligen så pass omfattande koagulations- och trombocythämmande behandling för grundsjukdomen att profylax mot venös tromboembolism därutöver inte är indicerad, se kapitlet Ischemisk hjärtsjukdom,

Tabell 1. Padua Prediction Score för invärtesmedicinska patienter

Risikfaktor	Poäng
Aktiv cancer	3
Tidigare djup ventrombos eller lungemboli	3
Sängbunden i minst 3 dygn	3
Känd trombofilidefekt	3
Kirurgi eller trauma senaste månaden	2
70 år eller äldre	1
Hjärtsvikt och/eller respiratorisk insufficiens	1
Ischemisk stroke eller hjärtinfarkt	1
Akut infektion och/eller reumatologisk sjukdom	1
Fetma (BMI ≥ 30 kg/m ²)	1
Pågående hormonbehandling	1
≥ 4 = hög risk (11% tromboembolism utan profylax)	
< 4 = låg risk (0,3% tromboembolism utan profylax)	

Terapirekommendationerna AKS-behandling (STEMI och NSTEMI), s 312.

För profylax med de nya antikoagulantia se s 282.

Symtom

Det vanligaste symtomet vid djup ventrombos är smärta (90%) följt i turordning av ömhet, ankelödem, vadvullnad, Homans tecken (skärande vadsmerter vid passiv dorsalflexion av foten) och dilaterade vener.

Vid lungemboli leder hypoxin till dyspné. Infarcering av lungvävnad orsakar pleura-engagemang med pleuritsmärta och ibland hemoptys, medan obstruktion av flödet till lilla kretsloppet medför hjärtsvikt och i svåra fall chock. Cirka 10% av patienter med symtomgivande lungemboli avlider inom 1 timme efter debuten.

Differentialdiagnoserna varierar från atelektas och pneumoni till hjärtsvikt och hjärtinfarkt.

Diagnostik

Symtom och fynd är ofta mycket ospecifika och kan inte ensamma användas för diagnostik. Dessa uppgifter har däremot, till-

sammans med viktiga anamnestiska uppgifter om förekomst av aktiv cancer, kirurgi eller immobilisering de senaste veckorna, i kombination med enklare objektiv diagnostik, t ex D-dimerer, visats kunna reducera behovet av mer resurskrävande bilddiagnostik vid misstanke om venös tromboembolism.

D-dimerer

D-dimerer utgörs av nedbrytningsprodukter av korsbundet fibrin och förhöjda D-dimerer ses vid venös tromboembolism men också postoperativt, hos de flesta svårt sjuka, hos gravida och vid hög ålder. Ett negativt D-dimertest kan användas som stöd för att utesluta akut venös tromboembolism. Manuella semikvantitativa latexmetoder är enkla att använda men är i hög grad observatörsberoende. Metoder som bygger på helblodsagglutination är av värde för att utesluta djup ventrombos men är möjligen sämre för lungemboli. ELISA-metoder kräver utrustning och någon till några timmars analysid men är mer tillförlitliga. Varje metod kräver lokal validering, vilket kan vara problematiskt på en vårdcentral.

Bilddiagnostik

Ultraljud har ersatt flebografi för diagnostik av djup ventrombos i majoriteten av alla fall. För bedömning av underbenets vener krävs stor erfarenhet av undersökaren, medan diagnostiken av en proximal ventrombos är enklare.

Både med ultraljud och flebografi förekommer falskt positiva och falskt negativa resultat och en absolut säker diagnos går därför inte alltid att erhålla. En negativ flebografi utesluter dock med tillfredsställande säkerhet en djup ventrombos, men metoden är resurskrävande och obehaglig för patienten, och behov av röntgenkontrastmedel begränsar användningen vid t ex nedsatt njurfunktion. En negativ ultraljudsundersökning, där även underbenets vener identifierats, utesluter också djup ventrombos med god säkerhet. Valet av metod får ofta bero på vad det lokala sjukhuset erbjuder.

Spiraldatareografi används oftare än lungskintigrafi för objektiv diagnostik av lungemboli. Fördelen med datareografi

Tabell 2. Diagnostik av djup ventrombos. Poängsystem enligt Wells för klinisk sannolikhetsbedömning av djup ventrombos (3).

Kliniskt fynd eller symtom	Poäng
Aktiv cancer (behandling pågående eller avslutad senaste 6 månaderna, palliativ behandling)	1
Paralys, pares, nyligen gipsat ben	1
Nyligen sängbunden > 3 dagar eller omfattande kirurgi de senaste 12 veckorna	1
Lokaliserad ömhet längs det djupa vensystemet	1
Svullnad i hela benet	1
Vadomfång > 3 cm större än på asymtomatiska sidan (mätt 10 cm nedom tuberositas)	1
Pittingödem (mer på den symptomgivande sidan)	1
Ytliga venkollateraler synliga (inte åderbräck)	1
Tidigare dokumenterad DVT	1
Alternativ diagnos lika eller mer sannolik än DVT	-2
Vid symtom från båda benen används det med mest symtom. 0-1 poäng = osannolik 2-9 poäng = sannolik	

är en undersökning i stället för vanligen två (perfusions- och ventilationsskintigrafi), bättre överensstämmelse mellan olika bedömare och att metoden vanligen är tillgänglig dygnet runt. En negativ perfusions-skintigrafi kräver ingen ventilationsundersökning och utesluter kliniskt betydelsefull lungemboli. Vid kronisk obstruktiv lungsjukdom är skintigrafi mycket svårbedömd.

För gravida kvinnor kan båda strategierna användas. Spiraldatortomografi ger mer strålning till modern, speciellt till bröstvävnaden, och lungskintigrafi ger mer till fostret.

Diagnostiska strategier

Eftersom uppmot 80% av alla patienter med misstänkt venös tromboembolism inte visar sig ha detta tillstånd vore det önskvärt att reducera den resurskrävande bilddiagnostiken, framför allt de invasiva undersökningarna, för uteslutandet av en diagnos. Ett antal olika diagnostiska strategier har

Tabell 3. Diagnostik av lungemboli. Poängsystem enligt Wells för klinisk sannolikhetsbedömning av lungemboli (4).

Variabel	Poäng
Tecken på DVT (svullnad + ömhet)	3
Puls > 100 slag/minut	1,5
Immobilisering > 2 dagar eller nyligen genomgången kirurgi (< 4 veckor)	1,5
Tidigare objektivt verifierad venös tromboemboli	1,5
Hemoptys	1
Malignitet	1
Lungemboli lika eller mer sannolik än andra diagnoser	3
0-4 poäng = osannolik 5-12,5 poäng = sannolik	

föreslagits och en del har även testats i praktiken.

Vid låg klinisk sannolikhet (se Tabell 2 och 3) och negativa D-dimerer krävs ingen ytterligare utredning. Om D-dimeranalys inte är tillgänglig eller användbar (graviditet, samtidig annan sjukdom etc) används kombinationen låg klinisk sannolikhet och negativt proximalt ultraljud eller negativ datortomografi av lungartärer/perfusions-skintigrafi för att utesluta djup ventrombos respektive lungemboli.

När resultaten av klinisk diagnostik och D-dimerer/ultraljud/datortomografi lungartärer är motsägelsefulla, kompletterar man med annan undersökning.

Vid primärt misstänkt lungemboli kan utredning även drivas vidare med ultraljundsundersökning av benens vener. Ett alternativ till att direkt gå vidare med flebografi vid medelhög klinisk sannolikhetsdiagnos för djup ventrombos och negativt ultraljud, är att ta tillbaka patienten efter 3 dygn för ett nytt ultraljud, men detta upplevs ofta som opraktiskt.

Malignitetsutredning

Sambandet mellan trombos och cancer är välkänt, och även om eponymen Trousseaus syndrom avser migrerande tromboflebit som första symtom på visceral cancer, förekommer djup ventrombos och lungembolier hos ca 20% av patienter med malignitet någon

Indikationer för malignitetsutredning vid venös tromboembolism

- Utbredda, migrerande tromboflebiter = Trousseau syndrom
- Bilateral djup ventrombos
- Progress eller recidiv av venös tromboembolism, trots adekvat antikoagulation
- Allmänna symtom talande för malignitet (t ex viktnedgång)
- Laboratoriefynd som kan indikera malignitet (t ex anemi, hög sänka, patologiska leverprover)

Riktad utredning görs vid

- Specifika symtom från ett organsystem (t ex hosta, kräkningar, miktionsvärigheter)
- Fynd i status (t ex palpabel tumör, ikterus)
- Blödning från mag-tarmkanal, urinvägar eller genitalia under antikoagulantibehandling inom/under terapeutiskt intervall

Trombofiliutredning vid venös tromboembolism

Vilka ska utredas? ^a

- Venös tromboembolism hos patient < 50 år
- Recidiverande venös tromboembolism utan klar orsak
- Familjär anhopning av venös tromboembolism
- Anhöriga (barn > 10–12 år, syskon, föräldrar) till en person med påvisad koagulationsrubbning (riktad provtagning)

Vilka prover tas vid utredning av trombofili hos en patient med venös tromboembolism?

- Antitrombin, protein C, protein S fritt, faktor V-mutation, protrombinmutation, kardioplipinantikroppar (IgG), lupusantikoagulans och eventuellt faktor VIII
- Proverna kan tas vid laboratorier som har tillgång till frysk

a. Vid påvisad koagulationsrubbning ska fortsatt handläggning ske vid, eller i samråd med, specialistklinik.

gång under sjukdomsförloppet. Patienter med tromboskomplikationer har i allmänhet sämre prognos beträffande cancersjukdomen.

Dessvärre finns det ingen evidens för att en allmän malignitetsutredning hos alla patienter med nydiagnostiserad venös tromboembolism skulle vara av värde. Det är däremot rimligt att bedriva malignitetsutredning när sannolikheten för sådan sjukdom är hög (se Faktaruta 3). Då symtom eller fynd som indikerar lokaliseringen för cancer saknas är datortomografi buk och bäcken (om möjligt även kombinerat med torax) den enskilda undersökning som ger störst utbytte. Malignitetsutredningen bedrivs med fördel inom primärvården.

Utredning beträffande trombofili

För utredning av biokemiska och genetiska riskfaktorer för trombosuppkomst ska vissa grupper prioriteras, baserat på hos vilka sannolikheten är störst att hitta någon defekt (se Faktaruta 4).

Vilka prover som ska ingå beror i viss mån på om man utreder inför beslut om behandlingens duration eller för genetisk information och riskförebyggande åtgärder hos släktingar. Det sistnämnda medför också etiska avvägningar mellan behovet av

att reducera en sjukdomsrisk gentemot skapandet av oro för ett insjuknande som kanske aldrig kommer att inträffa.

Vid släktutredning bör provtagningen vara riktad mot enbart den trombofili som har påvisats hos patienten. I stort sett gäller att de rubbningar som har högst prevalens samtidigt medför den lägsta risken för recidiv av trombos hos patienten eller för insjuknande hos släktingar (faktor V-mutation med APC-resistens, protrombinmutation eller förhöjd nivå av faktor VIII) och vice versa (lupusantikoagulans, kongenital brist på antitrombin, protein C eller protein S, homozygota gendefekter eller kombinationer av defekter).

Utredning beträffande trombofili och i synnerhet bedömningen av den är betjänt av viss centralisering till mottagningar med specialkunskap. Det är viktigt att primärvård och berörd sjukhusklinik utformar lokala riktlinjer för hur man ska hantera det växande problemet med trombofiliutredningar. Exempel på en sådan riktlinje vid påvisad heterozygot faktor V-mutation finns i Faktaruta 5, s 276.

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.
- Östrogenbehandling postmenopausalt (mindre risk) ska individualiseras.
- Profylax bör diskuteras vid operation, benbrott, graviditet och långvarigt sängläge.
- Vid sjukdom bör patienten berätta för läkaren om sin koagulationsrubbnings.

Vid mutation och genomgången trombos

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

Akut behandling av venös tromboembolism

Behandlingsprinciperna framgår av Terapi-rekommendationerna, s 277.

Läkemedel för trombolys

Två substanser med trombolytisk effekt, streptokinas och rt-PA (alteplas), är godkända för behandling av venös tromboembolism. Nästan uteslutande används det kroppsegna t-PA, som inte ger allergiska reaktioner och upprepad behandling är fullt möjlig.

Blödning vid trombolys behandlas med erytrocytkoncentrat och färskplasma. Antidot är aprotinin (Trasylol), 100 000 KIE som långsam intravenös bolus, följt av infusion med 300 000 KIE under 3–4 timmar. Läkemedlet har dock inte marknadsförts sedan 2008 då det har kopplats till ökad mortalitet i samband med hjärtkirurgi. Möjlighet till licensförskrivning finns (Trasylol injektionsvätska, lösning 10 000 KIU/ml, Bayer).

Behandling med trombolys

Målet med trombolytisk behandling är att snabbt eliminera trombosmassorna:

- vid djup ventrombos innan klaffarna i benets vener tagit skada för att härmed undvika utveckling av posttrombotiskt syndrom *eller*

- vid lungemboli så att cirkulationen i lungkretsloppet normaliseras och härmed reducera mortaliteten.

I praktiken används denna behandling endast för en liten andel av patienterna pga att ovan nämnda fördelar inte kunnat påvisas vid begränsad trombosmassa och pga 2–3 gånger högre risk för allvarlig blödning vid systemisk behandling (5). Lokal trombolys av iliofemoral trombos, vanligtvis med kateter via vena poplitea, med eller utan mekanisk fragmentering av trombosen, kan reducera risken för posttrombotiskt syndrom med ca 14% (absolut reduktion) (6). Metoden kräver tillgängliga resurser och radiologisk expertis och medför viss blödningsrisk.

Indikation för trombolys vid djup ventrombos beskrivs i Terapi-rekommendationerna, s 277. Noggrann anamnes krävs för att utesluta kontraindikationer. Trombolys vid malignitet medför en mycket hög blödningsrisk.

Vid lungemboli är mortalitetsvinst med trombolys endast visad hos patienter med högerkammarsvikt och hemodynamisk påverkan (chock), men även vid enbart högerkammarsvikt hos patienter med nedsatt kardiopulmonell funktionsreserv av annan orsak reduceras troligen mortaliteten. Bäst dokumenterad är behandlingen med alteplas, 10 mg som bolusdos intravenöst, följt av infusion med 90 mg under 2 timmar.

Trombotisering runt eller i en central venkateter eller Port-A-Cath kan lösas upp med rt-PA (alteplas), spätt till 1 mg/ml, som får fylla kateterlumen och verka under 20–30 minuter, varefter försök att aspirera görs.

Läkemedel för akut antikoagulation

Heparin är en heterogen glukosaminoglykan av animaliskt ursprung. De i Sverige registrerade substanserna utvinns ur porcin (svin) tarmmukosa. Ofraktionerat heparin ges som intravenös bolusdos, kontinuerlig intravenös infusion eller subkutan injektion. Halveringstiden är 1–2 timmar vid intravenös tillförsel.

Biverkningar är blödningar, sällsynta anafylaktiska och andra allergiska reaktioner, lätt trombocytopeni utan klinisk betydelse samt mer ovanlig immunmedierad

Terapirekommendationer – Behandling av venös tromboembolism

Behandling av djup ventrombos		Rekommendationsgrad (7) ^a
Allmänt omhändertagande, se även s 279	<ul style="list-style-type: none"> • Stödstrumpa och mobilisering • Antiflogistika med kort halveringstid vid smärtor • Vid kvarstående symtom – pröva in strumpa med kompressionsgrad 2 (25–32 mm Hg), 2 års behandling 	2B, 2C 2B
Initial behandling	<ul style="list-style-type: none"> • LMH subkutant 1 gång/dag tills INR $\geq 2,0$ i 1 dygn • Warfarinbehandling påbörjas samtidigt, doseras enligt INR 	1B 2C 2C
Trombolytisk behandling ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Lokal trombolys via kateter med t-PA (alteplas) 20 mg i 9 mg/ml (0,9%) NaCl, 500 ml/24 timmar i upp till 3 dygn, beroende på venografisk förbättring. Samtidigt ges ofraktionerat heparin, 15 IE/kg kroppsvikt/timme intra-venöst 	2C
Sekundärprofylax	<ul style="list-style-type: none"> • Warfarin enligt individualiserad behandlingstid (Terapirekommendationerna, s 280) 	1B
Behandling av lungemboli		
Initial behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Ofraktionerat heparin 80 IE/kg kroppsvikt som intravenös bolusdos och 250 IE/kg kroppsvikt/12 timmar, styrt enligt APTT eller LMH subkutant 1 eller 2 gånger/dag tills INR $\geq 2,0$ i 1 dygn • Warfarinbehandling startas samtidigt och doseras enligt INR 	1B 1B 2C
Trombolytisk behandling ^c	Alteplas 10 mg som bolusdos intravenöst och 90 mg som infusion/2 timmar	2C
Sekundärprofylax	Warfarin enligt individualiserad behandlingstid (Terapirekommendationerna, s 280)	1B

a. Rekommendationsgradens siffra visar på styrkan i evidensen för nytta eller risk och bokstaven motsvarar studiemetodikens kvalitet. När önskvärd effekt klart väger över mot oönskade effekter är rekommendationen för en intervention stark, grad 1. Om skillnaden mellan nytta och skada är liten blir rekommendationen svag, grad 2. Evidens av hög kvalitet kommer från enstämiga resultat från randomiserade studier eller exceptionellt bra observationsstudier (A). Medelhög kvalitet motsvarar evidens från randomiserade studier med klara begränsningar eller bra observationsstudier (B). Låg kvalitet härrör från randomiserade studier med allvarliga brister eller från observations- eller fallstudier med minst ett kritiskt utfall (C).

b. Indikation för trombolys är massiv trombotisering med hotad cirkulation, patient < 30–40 år, utbredd trombos och symptomdurations < 3 veckor.

c. Vid massiv lungemboli och instabil cirkulation eller i selekterade fall med högerkammarsvikt.

trombocytopeni ($< 100 \times 10^9/L$ eller $> 50\%$ sänkning) med eller utan samtidig arteriell och/eller venös tromboembolism (heparin-inducerad trombocytopeni typ 2). Vid profylax eller behandling under lång tid finns risk för osteoporos, varför sedvanliga osteoporosförebyggande åtgärder bör övervägas i dessa fall. Aminotransferasstegegring under heparinbehandling är vanlig, men utan klinisk relevans.

Fraktionerat heparin, LMH, har högre biotillgänglighet, längre biologisk halveringstid och ger mindre trombocytpåverkan än ofraktionerat heparin. Risken för osteoporos vid användning under lång tid är signifikant lägre med LMH. Eliminering sker genom renal utsöndring.

Förekomsten av ofraktionerat heparin och LMH, olika styrkor och på vissa avdelningar även egna spädningar samt heterogen styrkeangivelse för LMH (antifaktor-Xa-enheter eller mg) medför hög risk för förväxlingar och anmälningar om feldoseringar är vanliga.

Vid överdosering eller blödning räcker det oftast att sätta ut heparin, pga kort halveringstid. I allvarigare fall ges antidoten protamin. För att neutralisera 5 000 E heparin ges 50 mg protamin. Paradoxt nog kan en för hög dos protamin förvärra blödningarna pga trombocyttaggregation, se överdoseringskapitlet i Fass. LMH neutraliseras endast delvis av protamin. Se även kapitlet Blödningstillstånd, Terapirekom-

Terapirekommendationer – Dosering av lågmolekylära hepariner vid venös tromboembolism^a

Lågmolekylärt heparin	Djup ventrombos/lungemboli	Massiv lungembolism
Dalteparin	200 IE/kg kroppsvikt 1 gång/dag	Dito eller 120 IE/kg kroppsvikt 2 gånger/dag
Enoxaparin	1,5 mg/kg kroppsvikt 1 gång/dag	Dito eller 1 mg/kg kroppsvikt 2 gånger/dag
Tinzaparin	175 IE/kg kroppsvikt 1 gång/dag	Dito eller 100 IE/kg kroppsvikt 2 gånger/dag

a. Vid måttlig njurinsufficiens, se texten s 279, reduceras dosen med 25%.

Indikationer för sluten vård vid venös tromboembolism

Djup ventrombos

- Uttalade symtom
- Trombos som kan komma att kräva trombolys (inklusive cava-trombos, inälvstrombos)
- Hög blödningsrisk (t ex aktiv blödning, grav leversjukdom, dialysberoende njurinsufficiens, aktivt ulcus < 4 veckor, intrakraniell blödning < 2 månader, skada/operation inom CNS/öga/öra < 14 dagar, okontrollerad hypertoni (> 200/110 mm Hg), trombocytopeni)
- Graviditet
- Dålig följsamhet

Lungemboli (utöver vad som gäller för djup ventrombos)

- Lungemboli där trombolys kan bli aktuell
- Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) (8)
- Ålder 1 p per år
- Manligt kön 10 p
- Cancer 30 p
- Hjärtsvikt 10 p
- Kronisk lungsjukdom 10 p
- Mental påverkan 60 p
- Systoliskt tryck < 100 mm Hg, 30 p
- Puls > 110 slag/minut, 20 p
- Andningsfrekvens > 30 andetag/minut, 20 p
- Temperatur < 36 °C, 20 p
- Syremättnad < 90%, 20 p

PESI < 85 p: NPV (negativt prediktivt värde) för fatal lungemboli = 99%, patienten kan behandlas i öppen vård

Patienter som tar acetylsalicylsyra (ASA) sedan tidigare och ska behandlas med antikoagulantia

Behåll ASA om indikationen är

- hjärtinfarkt/instabil angina
 - stent
 - karotisstenos med TIA/stroke.
- Men byt eventuellt till en lägre dos ASA, 75 mg/dag.

Avbryt ASA vid andra indikationer eller

- om patienten är ≥ 80 år
- om blödningstendens föreligger.

s 279). Halveringstiden är 17 timmar och administrationen är subkutan 1 gång/dag. Elimineringen sker via njurarna.

Behandling med antikoagulantia

Majoriteten av patienterna med venös tromboembolism behandlas effektivt och säkert med någon form av heparin under den initiala fasen, vanligen till dess att behandling med vitamin K-antagonist (warfarin) uppnått terapeutisk nivå. LMH är effektivare och säkrare än ofraktionerat heparin vid djup ventrombos och är därför att föredra, liksom vid okomplicerad lungemboli (9). Tack vare god biotillgänglighet med subkutana injektioner och att dosjustering endast sker i förhållande till kroppsvikt (vid normal njurfunktion) krävs ingen monitorering av koagulationsparametrar och behandlingen kan ges polikliniskt, utom för det fåtal som av andra orsaker är i behov av sluten vård, se Faktaruta 6. Vad gäller patienter som tar acetylsalicylsyra sedan tidigare och ska behandlas med antikoagulantia, se Faktaruta 7.

Behandling med LMH ges i fulldos (se Terapirekommendationerna) under 5–6 dygn,

mendationerna om läkemedel vid blödningsstillstånd, s 298.

Pentasackariden fondaparinux är den minsta aktiva beståndsdel av heparin. Den tillverkas syntetiskt och är därför till skillnad från heparin en homogen produkt. Det är ett dyrare behandlingsalternativ som reserveras för speciella situationer (se

och till dess att terapeutiskt PK-värde uppnåtts i minst 1 dygn, om sekundärprofylax ska ges med warfarin (se nedan).

Vid måttlig njurinsufficiens (glomerulär filtration, GFR, 30–59 ml/min) (se kapitlet Njursjukdomar, avsnittet Kronisk njursjukdom, s 466) reduceras LMH-dosen med 25% och prov för kontroll av anti-faktor Xa tas efter 2–3 dagar.

Ofraktionerat heparin är indicerat vid mer avancerad njurinsufficiens, liksom när övergång till trombolytisk behandling kan bli aktuell eller vid hög blödningsrisk och då som infusion, som snabbt kan stängas av och full reversering med protamin är möjlig. Doseringen av ofraktionerat heparin är 80 IE/kg kroppsvikt som intravenös bolusinjektion, följt av infusion med 250 IE/kg kroppsvikt/12 timmar och dosjustering för att förlänga APTT 2–3 gånger normalvärdet.

Pentasackariden fondaparinux utgör ett alternativ till LMH. Speciellt lämpade patientgrupper är sådana med tidigare allergiska reaktioner mot hepariner eller heparininducerad trombocytopeni. Fondaparinux är lika effektivt och säkert som LMH vid djup ventrombos (10) och som heparininfusion vid lungemboli (11). Dosen är 7,5 mg subkutant 1 gång/dag, 5 mg vid vikt < 50 kg och 10 mg vid vikt > 100 kg.

Allmänt omhändertagande under akutskedet

Mobilisering av patienten har inte visats öka risken för lungembolisering men kan förbättra den fibrinolytiska kapaciteten och därmed upplösningen av trombos. Sängläge rekommenderas enbart vid uttalade symtom eller påverkad hemodynamik. Vid svullnad i benet ska benänden höjas. Vid massiv lungemboli ges oxygen.

Stödstrumpa används dagtid för uppegående patient, i avvaktan på att bensvullnaden lägger sig, vilket kan ta någon månad. Vid kvarstående symtom är det då lämpligt att mäta benet för en strumpa med kompressionsgrad 2 (25–32 mm Hg), som patienten bör använda dagtid för att reducera värk eller svullnad.

Vid uttalade inflammatoriska symtom, framför allt smärta i benet eller hållsmärtor, kan tillägg med kortverkande antiinflam-

matoriskt medel (t ex ibuprofen 400 mg 3 gånger/dag) ges under några dagar.

Sekundärprofylaktisk behandling

Läkemedel vid sekundärprofylax

Vitamin K-antagonister (anti-vitamin K [AVK]-medel) har sedan 60 år en etablerad plats i terapin för att förhindra recidiv av venös tromboembolism. Under senare år har även LMH (se ovan) börjat användas på denna indikation. Endast ett AVK-medel, warfarin, är godkänt i Sverige. Full effekt uppnås efter i genomsnitt 5 dygn, med stor individuell variation, och halveringstiden är ca 40 timmar. Underhållsdosen varierar mellan 1 och 15 mg för olika individer.

Vid allergiska eller andra biverkningar av icke-blödningsstyp kan vita tabletter (Warfarin Orion) provas eller licens sökas för acenokumarol (Sintrom tabletter 1 och 4 mg från Novartis) eller fenprocumon (Marcoumar tabletter 3 mg från Meda AS) tabletter utan färgämne. Det stora antalet interaktioner mellan AVK-medel och andra läkemedel (se t ex informationskällan SFINX (Swedish Finnish Interaction X-referencing) på www.janusinfo.se) medför ofta betydande svårigheter att bibehålla en stabil antikoagulationseffekt och ökar därmed blödningsrisken. Se avsnittet Blödningskomplikationer, s 281. Övriga biverkningar av AVK-medel är sällsynta och utgörs av hudnekros, purpurtår, håravfall och allergiska hudreaktioner.

Graviditet

AVK-medel passerar placenta och kan vid behandling under vecka 6–12 orsaka embryopati med skelettala defekter, mental retardation och optikusatrofi. Under andra trimestern och i samband med förlösningen ökar risken för att barnet ska drabbas av hjärnblödning. AVK-medel ska därför undvikas under graviditet och ges endast på stark indikation om andra alternativ är ineffektiva. Se även kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Graviditet och läkemedel, s 495.

Terapirekommendationer – Duration av sekundärprofylax efter venös tromboembolism enligt riskfaktorer för recidiv (inom parentes anges reducerad behandlingstid vid blödningsrisk)

Tillstånd	Rekommenderad behandlingstid
Trombofilidefekt inte känd/påvisad	
Första DVT, distal, tillfällig riskfaktor	6 veckor
Första DVT, distal med okänd/permanent riskfaktor eller proximal Första lungembolin	6 månader (3 månader)
Första insjuknandet, livshotande tromboembolism	12 månader (6 månader)
Första insjuknandet, aktiv cancer	Tills cancer är borta
Andra insjuknandet, kontralateral DVT	Som första DVT
Andra insjuknandet, ipsilateral djup ventrombos eller lungembolism	≥ 12 månader (6–12 månader)
Tredje (eller fler) insjuknandet	Tills vidare
Trombofilidefekt känd	
Antitrombinbrist Homozygoti för trombofilidefekt ^a Dubbel heterozygoti för defekter Livshotande insjuknande med någon defekt	Tills vidare
Protein C- eller protein S-brist	≥ 12 månader (6 månader)
Kardioplatinantikroppar/lupusantikoagulans	Flera år
Förhöjd nivå av faktor VIII (= 2,3 IE/ml)	≥ 6 månader (3–6 månader)
Heterozygoti för faktor V Leiden-mutation Heterozygoti för protrombinmutation	Som utan defekt

a. Möjligen med undantag för protrombinmutationen.

Sekundärprofylax med lågmolekylärt heparin

Utan uppföljande sekundärprofylaktisk behandling är risken för recidiv inom 3 månader 25–30% vid distal djup ventrombos och sannolikt ännu högre vid proximal trombos eller lungemboli.

Vid behov av kortvarig sekundärprofylax kan det vara fördelaktigt att fortsätta med LMH, som då ges i halverad dos efter de första 5–6 dygnen, under 4–6 veckor. Därmed undviker man den besvärliga inställningsfasen med warfarin. Se vidare Faktaruta 2, s 272.

Patienter med malignitet och tromboembolism har behov av sekundärprofylax under lång tid, men warfarinbehandling är ofta problematisk pga ett stort antal interaktioner med cytostatika, analgetika m m, svårberäknad absorption vid kräkningar och diarréer samt behov av dosjusteringar vid biopsier och andra invasiva ingrepp. Sekundärprofylax med LMH till dessa patienter är enkel och mer effektiv (9% recidiv jämfört med 17%) och ger färre blöd-

ningar än warfarin, beroende på vilken dosregim som väljs. Den dosering med LMH som användes i den största studien (12) var fulldos i 28 dagar (se Terapirekommendationerna, s 278), följt av ca 75% under 5 månader. Behandling med LMH eller warfarin bör dock fortsätta så länge patienten har aktiv cancer. Vid normal njurfunktion behövs ingen monitorering av anti-faktor Xa.

Sekundärprofylax med warfarin

Inställning med warfarin bör, för att vinna tid, starta samtidigt med den akuta behandlingen, såvida inte trombolys kan bli aktuell. Hos patienter utan ökad blödningsrisk (operation, trauma etc) ger en startdos med 10–15 mg/dag, till INR > 1,8, en snabbare inställning som dock kräver daglig kontroll av PK. Vid ökad blödningsrisk ges i stället 5–7,5 mg/dag. Full effekt av warfarin inträder först när INR-värdet är ≥ 2,0 två dagar i rad, och utsättning av heparin innan dess innebär risk för trombosprogress. Härefter kontrolleras PK initialt

1 gång/vecka, vilket vid stabila INR-nivåer successivt kan drygas ut till 4 veckor, för mycket stabila patienter upp till 12 veckor (13). Datorstöd eller nomogram rekommenderas för såväl inställnings- som underhållsfasen för att förkorta inställningstiden respektive för att ge stabilare underhållsbehandling.

Välmotiverade patienter med förväntad långvarig warfarinbehandling kan läras upp att själva ta kapillärblodprov, testa PK-värdet och ordinera med vanligtvis lika gott resultat som vid kontroll via specialiserad mottagning. Undervisning av sådana patienter bör ske enligt särskild kursplan och ges på flera orter i Sverige.

Behandlingsintensiteten med warfarin vid venös tromboembolism är PK-INR 2,0–3,0. Högre intensitet är nästan aldrig indicerad, utom möjligen vid recidiv trots terapeutiskt PK (se dock under avsnittet Malignitetsutredning, Faktaruta 3, s 275). Vid behov av lång tids sekundärprofylax har en sänkning av intensiteten till INR 1,5–2,0 studerats med förhoppning att blödningsrisken ska reduceras. Resultaten är inte helt entydiga, men detta kan vara ett alternativ för patienter som fått konventionell behandling under minst 6 månader och som inte har mycket hög risk för recidiv (malignitet, svår trombofiliirubning), eftersom intervallet mellan PK-kontrollerna då kan drygas ut till 2 månader vid stabila värden.

Behandlingsdurationen är mycket omdiskuterad och hänsyn bör tas till riskfaktorer för såväl recidiv som för blödningskomplikationer. I en studie identifierades fyra oberoende riskfaktorer för blödning: ålder > 65 år, tidigare gastrointestinal blödning, tidigare stroke samt 1 av 4 specifika samtida sjukdomstillstånd (nyligen genomgången hjärtinfarkt, njurinsufficiens, svår anemi vid utskrivning eller diabetes mellitus) (14). Med 3 av dessa 4 riskfaktorer var den kumulativa incidensen av allvarlig blödning under 4 år 53%, vilket kan vara en rimlig anledning att förkorta behandlingstiden.

I Terapirekommendationerna, s 280, sammanfattas rekommendationer med utgångspunkt från riskfaktorer för trombosrecidiv. När behandling ges "tills vidare" är det viktigt att göra en förnyad bedömning varje år, där hänsyn tas till stabiliteten i behandling-

Att tänka på vid AVK-behandling

- Informera patienten väl, inklusive med skriftlig information om handläggning av blödnings- och sår, tandläkarbesök, interaktioner med smärtstillande medel m m.
- Väl synlig varningsbricka.
- Fråga alltid patienten om eventuell orsak vid oväntade avvikande INR-värden.
- Uppmärksamma interaktioner med andra läkemedel.
- Klargör vem (sjukhusläkare eller distriktsläkare) som har ansvar för omprövning/utsättning.
- Ompröva behandlingen vid svängande värden, tveksam patientmedverkan, fallrisk, missbruk, begynnande demens, vid behov av trombocythämmande behandling m m.
- Ompröva behandlingen varje år.

en, följsamhet, eventuella komplikationer, nya behandlingsalternativ och patientens krav. Denna bedömning bör göras av den läkare som träffar patienten. Det är viktigt att det finns rutiner som klargör vilken läkare som har ansvaret för att ompröva behandlingen. Utsättning av warfarin vid planerad avslutning av behandlingen kan göras tvärt.

I Faktaruta 8, redovisas en rad faktorer att tänka på vid AVK-behandling. Behovet av trombocythämmare ska nog övervägas se Faktaruta 7, s 278.

Blödningskomplikationer under behandling med warfarin

Allvarliga blödningskomplikationer under behandling med vitamin K-antagonister rapporteras förekomma hos 1,2–7% av patienterna per år i olika patientmaterial och mindre blödnings- ses hos upp till 24% av patienterna årligen. Blödningsrisken är direkt relaterad till INR-värdet.

Vid ett INR-värde > 4,5 hos patienter som inte blöder gör man uppehåll med warfarin i 1–2 dagar och tar därefter om INR.

Vid ett högt INR och samtidig blödning kan patienten behöva sjukhusvård och behandling med protrombinkomplexkoncentrat (Ocplex och Confidex), beroende på blödnings svårighetsgrad. Vid osäkerhet beträffande bedömningen tas kontakt med specialiserad mottagning eller med koagula-

Tandextraktioner vid bibehållet terapeutiskt INR

Munsköljning med tranexamsyra oral lösning (100 mg/ml) 5–10 ml eller brustablett 1 g upplöst i 5 ml vatten enligt följande:

- 2 minuter före extraktion
- var 6:e timme efter extraktion i 1 vecka
- ingen förtäring av mat eller dryck första timmen efter sköljning.

tionsjour. Se även kapitlet Blödningstillstånd, avsnittet Blödning till följd av antikoagulationsbehandling och trombolys, s 297, och Läkemedelsverkets Behandlingsrekommendation ”Profylax mot och reversering av blödning orsakad av anti-vitamin K (AVK)-läkemedel” (15).

Ingrepp på antikoagulerad patient

Mindre hudkirurgi och mjukdelspunktioner kan utföras vid terapeutiskt INR, dock gärna med god kompression efteråt.

Vid ledpunktioner, biopsier av inre organ eller större kirurgi behöver INR-värdet sänkas till 1,5, vilket bör göras i samråd med specialiserad mottagning. Behandlingsråd för tandextraktioner ges i Faktaruta 9 och i kapitlet Munhållans sjukdomar, avsnittet Blödningsrisk, s 792.

Åtgärder vid lågt INR

I Faktaruta 10 redovisas åtgärder vid för lågt INR dels hos patienter med hög trombosrisk, t ex hjärtklaffprotes, dels hos patienter med måttlig trombosrisk.

Profylax med de nya antikoagulantia

Gemensamt för de nya antikoagulantia är att de ges peroralt, ger maximal effekt redan inom ett par timmar, har betydligt kortare halveringstid än warfarin, har ingen eller begränsad metabolisering i levern och har därmed mycket färre interaktioner med andra mediciner än warfarin. Dessa egenskaper leder till ökad förutsägbarhet av effekt och inget behov av rutinemässig laboratoriemonitorering eller upprepade justeringar av doseringen. Dabigatran hämmar specifikt trombin (faktor IIa) medan rivaroxaban och apixaban hämmar specifikt

Åtgärder vid för lågt INR

Patient med hög trombosrisk

(hjärtklaffprotes, tromboembolisk episod senaste månaden, förmaksflimmer med riskfaktorer m fl)

- Vid INR 1,8–2,0 dosjustering
- Vid INR 1,6–1,7 tillägg av LMH i halv dos
- Vid INR < 1,6 tillägg av LMH i fulldos

Patient med måttlig trombosrisk

- Dosjustering för terapeutiskt INR inom 3–5 dagar

koagulationsfaktor Xa. Alla tre medlen är godkända för primärprofylax. Hittills har endast rivaroxaban registrerats för behandling av venös tromboembolism.

Dabigatran har jämförts med warfarin som sekundärprofylax efter akut behandling med heparin under 7–10 dygn. Dabigatran (150 mg 2 gånger/dag) har under 6 månader efter insjuknande i venös tromboembolism likvärdigt skyddande effekt mot recidiv med en reducerad risk för blödning (16).

Rivaroxaban har studerats både som akutbehandling och som sekundärprofylax vid djup ventrombos (17) och lungemboli (18). Patienterna fick initialt en eller ett par doser av något parenteralt antikoagulantium. Under 3 veckor gavs rivaroxaban 15 mg 2 gånger/dag och därefter 20 mg 1 gång/dag i totalt 3, 6 eller 12 månader. Effekten var likvärdig med ovan beskriven standardbehandling (se Terapirekommendationerna – Behandling av venös tromboembolism, s 277) och i lungembolistudien gav rivaroxaban färre allvarliga blödningar. Apixaban, 10 mg 2 gånger/dag i 1 vecka följt av 5 mg 2 gånger/dag i 6 månader, har också studerats vid venös tromboembolism med liknande uppläggning som rivaroxaban-studierna. Effekten motsvarade standardbehandling men risken för allvarlig blödning var reducerad med apixaban (19).

Dabigatran (150 mg 2 gånger/dag) (20), rivaroxaban (20 mg 1 gång/dag) (17) och apixaban (2,5 eller 5 mg 2 gånger/dag) (21) har också studerats som förlängd sekundärprofylax i jämförelse med placebo. Medlen gav 80–90% riskreduktion för recidiv utan signifikant ökad risk för allvarlig blödning. Rivaroxaban och dabigatran ökade risken

för kliniskt betydelsefull icke-allvarlig blödning medan så inte var fallet för apixaban i den lägre dosen. Dabigatran jämfördes i ytterligare en studie med warfarin i förlängd behandling under ett par år (20). Effekten var jämförbar och dabigatran halverade risken för blödning.

De nya medlen har varierande grad av beroende av njurfunktionen för elimination och vid svår njurinsufficiens kan ackumulering av läkemedlen uppstå. För rivaroxaban gäller att underhållsdosen ska sänkas från 20 till 15 mg/dag vid kreatininclearance 15–29 mL/minut, baserat på farmakokinetisk modellering, men kliniska data saknas. Dabigatran ska inte användas vid kreatininclearance under 30 mL/minut.

Vid blödning i samband med behandling med dessa nya medel ska i första hand understödande behandling ges, dvs efter behov volymersättning, blodtransfusion och lokal blodstillning. Därtill görs uppehåll med alla antitrombotiska medel inklusive eventuell trombocythämmare. Det saknas kliniska data för reverserande effekt av olika koagulationsfaktorkoncentrat. Specifika antidoter är under utveckling.

Östrogener och trombos

Östrogenkomponenten i p-piller ökar risken för trombos 3-faldigt. Gestagenkomponenten i 3:e generationens p-piller (desogestrel, gestoden) ökar risken uppskattningsvis 1,7 gånger jämfört med 2:a generationens p-piller, sannolikt pga en mer uttalad antiandrogen effekt. Kvinnor med venös insufficiens och kraftig övervikt bör ordinerar antikonceptionsmedel utan östrogen. Se även kapitlet Antikonception och aborter, avsnittet Djup ventrombos, s 530.

Risken för venös tromboembolism ökar 2–3 gånger av östrogenersättning mot kliniska besvär och det har i senare studier visats att även risken för hjärtinfarkt ökar (22). Vid elektiv kirurgi är det önskvärt att all behandling som innehåller östrogen sätts ut 1 månad i förväg för att minska trombosrisken. Återinsättning kan ske 1 månad efter operation. Hos patienter med konstaterad tromboembolism kan östrogenbehandlingen behållas så länge patienten är skyddad med antikoagulantia.

Riskfaktorer för tromboembolism under graviditet och puerperium

- BMI > 28 kg/m²
- Rökning
- Tidigare venös tromboembolism
- Varicer
- Trombofili (speciellt antitrombinbrist)
- Akut kejsarsnitt
- Preeklampsi

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 erhålla antikonceptionsmedel utan östrogen. Det finns indikation för trombofiliutredning hos dessa, då ett negativt resultat inte utesluter trombofili och därmed inte ändrar ställningstagandet.

Graviditet och tromboembolism

Incidensen av tromboembolism är ungefär 1 på 1 000 graviditeter. Riskfaktorer anges i Faktaruta 11.

Kompressionsstrumpor ska användas profylaktiskt vid ökad risk. Medikamentell profylax ges med LMH, men dosen beror på graden av trombosrisk och behöver dessutom höjas under en graviditet. Denna behandling bör skötas via specialistmödravården. Vid misstänkt djup ventrombos 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 är inte användbart på gravida. Se vidare avsnittet Bilddiagnostik, s 273, och avsnittet Diagnostiska strategier, s 274.

Behandling av tromboembolism bör initialt ges på sjukhus. I akutskedet används ofraktionerat heparin eller eventuellt LMH. För sekundärprofylax är LMH att föredra, pga mindre påverkan på akutfasproteiner och signifikant lägre risk för osteoporos. Efter förlösningen är warfarin ett alternativ till LMH, då passagen till modersmjölken är försumbar (se även kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Graviditet och läkemedel, s 495) (23).

Terapirekommendationer – Dosering av hepariner vid venös tromboembolism hos barn

Lågmolekylära hepariner	Dosering ^a	Önskvärda plasmanivåer
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. Doserna för alla hepariner är högst neonatalt och reduceras successivt från 2 månaders ålder.

Venös tromboembolism hos barn

Incidensen av venös tromboembolism är ca 0,7 per 100 000 barn och år, med en topp hos barn < 1 års ålder, för att sedan åter öka i tonåren. Till skillnad från vuxna påvisas hos barn nästan alltid en utlösande orsak. Hos en tredjedel av fallen är trombosen associerad till en central venkateter (CVK) eller liknande och lokaliseringen är nästan lika ofta i övre som i nedre extremiteten. För diagnostik av venös tromboembolism är den huvudsakliga erfarenheten baserad på flebografi och lungskintigrafi.

Trombolytisk terapi kan ges vid lungembolism som är massiv eller inte svarar på heparin samt vid utbredd djup ventrombos. Förstahandsvalet är alteplas 0,5 mg/kg kroppsvikt/timme i 6 timmar. Vanligen ges heparin i samtidig infusion (20 IE/kg kroppsvikt/timme). I övriga fall ges enligt svensk terapitradition i första hand LMH, alternativt ges ofraktionerat heparin, se Terapirekommendationerna ovan.

Sekundärprofylax kan ges med fortsatt heparin 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).

Bland lågmolekylära hepariner som är registrerade i Sverige finns nämnvärd pediatrik dokumentation endast för enoxaparin. Se vidare Terapirekommendationerna ovan.

Tromboflebit

Ytlig trombos eller tromboflebit är framför allt av inflammatorisk natur, med sekundär trombosbildning. Tromboflebit kan uppstå i ett kärl, vars endotel retats av läkemedel eller 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 trombofilier (brist på protein C eller protein S). Eftersom djup ventrombos i samma eller kontralaterala benet förekommer samtidigt hos 10–50% i olika patientmaterial där screeningundersökning gjorts, bör noggrant status utföras.

Korta isolerade tromboflebiter behandlas med antiinflammatoriska medel, t ex ibuprofen, 400 mg 3 gånger/dag. Mer utbredda eller progredierande tromboflebiter behandlas lämpligen med LMH i fulldos subkutan 1 gång/dag i 5 dagar, följt av ½ dos i ytterligare 3 veckor eller med fondaparinux 2,5 mg 1 gång/dag i 4–6 veckor. Trombofiliutredning är som regel inte indicerad. Vid samtidig djup ventrombos ges behandling för denna. Vid progredierande vena saphena magna-tromboflebit, som närmar sig lumsken, bör ställning tas till ligatur av venen.

Referenser

- 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, juli 2004, s 1–147. ISBN 9172018801.
- Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2450–7.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 randomized controlled trial. *Lancet.* 2012;379:31–8.
- 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. *Chest.* 2012;141:e419S–94S.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lee AY, 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.
- Schulman S, Parpia S, Stewart C, Rudd-Scott L, Julian J, Levine M. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;155:653–9.
- Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998;105:91–9.
- Profylax mot och reversering av blödning orsakad av anti-vitamin K (AVK)-läkemedel – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2006(17)1. www.lakemedelsverket.se
- 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.
- 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.
- EINSTEIN-PE Investigators, Buller 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.
- 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.
- 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.

21. 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.](#)
22. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. [Cochrane Database Syst Rev. 2012;7:CD004143.](#)
23. 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. [Chest. 2012;141:e691S–736S.](#)
24. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeyake 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. [Chest. 2012;141:e737S–801S.](#)

För vidare läsning

25. Gottsäter A, Svensson PJ, red. Klinisk handläggning av venös tromboembolism. Lund: Studentlitteratur AB. 2010. ISBN 9144053196.
 26. Schulman S. Trombos och emboli. I: Gahrton G, Juliusson G. Blodets sjukdomar. Lund: Studentlitteratur AB; 2012. s 299–308. ISBN 9789144069241.
-