

Venös tromboembolism och antikoagulantibehandling hos vuxna och vid graviditet

Giltig februari 2023
t.o.m. februari 2025

Terapiråd för ”Venös tromboembolism och antikoagulantibehandling hos vuxna och vid graviditet” är resultatet av ett regionövergripande samarbete mellan trombosintresserade kollegor i Västra Götalandsregionen. Rekommendationerna är tänkta att ge handfasta råd i det dagliga patientarbetet och utgår från internationella riktlinjer, vetenskapliga publikationer och klinisk erfarenhet.

Innehåll

TERAPIGRUPP BLOD – TERAPIRÅD	2
1 DJUP VENTROMBOS (DVT)	5
1.1 BAKGRUND	5
1.2 DIAGNOSTIK.....	6
1.3 BEHANDLING.....	8
1.3.1 Poliklinisk behandling eller slutenvård?.....	8
1.3.2 Val av läkemedel.....	9
1.3.3 Behandling av DVT vid uttalat lokalstatus	9
1.3.4 Filter i vena cava inferior (cavafilter).....	10
1.3.5 Verifierad DVT - handläggning på akutmottagningen.....	10
1.3.6 Behandlingstider för venös tromboembolism.....	12
2 LUNGEMBOLI (LE)	14
2.1 BAKGRUND	14
2.2 DIAGNOSTIK.....	15
2.3 RISKSTRATIFIERING VID LE.....	17
2.4 HÖGRISK LUNGEMBOLI	18
2.4.1 Bakgrund och diagnos	18
2.4.2 Behandling	18
2.5 INTERMEDIÄR- OCH LÅGRISK LUNGEMBOLI	22
2.5.1 Intermediär högrisk lungemboli.....	22
2.5.2 Intermediär lågrisk och lågrisk lungemboli	22
2.6 OMHÄNDERTAGANDE OCH MOBILISERING	23
3 KRONISK TROMBOEMBOLISK PULMONELL HYPERTENSION (CTEPH)	25
4 ÖVRIGA TROMBOSER	26
4.1 MUSKELVENSTROMBOS	26
4.2 TROMBOFLEBIT MED PÅVISAD TROMBOS (SVT)	26
4.3 ARMVENSTROMBOS.....	27
4.4 TROMBOS VID CENTRAL VENÖS INFART	27
4.5 RETINALVENSTROMBOS	27
4.6 CEREBRAL VENTROMBOS/SINUSTROMBOS	28
4.7 V. JUGULARIS TROMBOS (HALSVENSTROMBOS).....	28
4.8 V. CAVA SUPERIOR TROMBOS	28
4.9 BUKVENSTROMBOSER.....	29

5	CANCERASSOCIERAD TROMBOS (CAT)	32
5.1	BAKGRUND	32
5.2	BEHANDLING:.....	32
6	LÄKEMEDEL VID VTE	34
6.1	FÖRDJUPAD INFORMATION OM NOAK	34
6.1.1	<i>Faktor Xa-hämmare</i>	34
6.1.2	<i>Trombinhämmare</i>	35
6.1.3	<i>NOAK Interaktioner</i>	35
6.2	HEPARININFUSION	36
6.3	LÅGMOLEKYLÄRT HEPARIN (LMH).....	37
6.3.1	<i>Doseringsanvisningar för LMH vid behandling av VTE</i>	37
6.3.2	<i>fondaparinux (Arixtra)</i>	38
6.3.3	<i>Provtagning anti-Xa-aktivitet (analys: Heparin LM (FXa),P-)</i>	38
6.3.4	<i>LMH och sänkt trombocytantal</i>	39
6.4	WARFARINBEHANDLING.....	40
6.4.1	<i>Start och praktiskt genomförande av warfarin-behandling</i>	40
6.4.2	<i>Dosering av warfarin (Waran)</i>	40
6.4.3	<i>Interaktioner med warfarin (Waran) och läkemedel och naturläkemedel</i>	42
7	KIRURGI OCH ANTIKOAGULANTIABEHANDLING	43
7.1	KIRURGI VID BEHANDLING MED WARFARIN (WARAN) ELLER LMH	43
7.2	ERSÄTTNINGSPROFYLAX ("BRIDGING") MED LMH VID WARFARINBEHANDLING	44
7.3	HANDLÄGGNING AV NOAK-BEHANDLING VID KIRURGI	46
7.4	ÅTERINSÄTTNING AV ANTIKOAGULANTIA EFTER KIRURGI.....	46
7.5	KIRURGI EFTER VENÖS TROMBOEMBOLISM	47
7.6	PERORAL ANTIKOAGULANTIA OCH ECT.....	47
8	PREVENTION AV VTE VID AKUT MEDICINSK SJUKDOM	48
9	RESOR OCH VENÖS TROMBOEMBOLISM	49
10	BLÖDNINGSKOMPLIKATIONER VID ANTIKOAGULANTIABEHANDLING	50
10.1	INITIAL BEDÖMNING OCH BEHANDLING VID BLÖDNING.....	50
10.2	SPECIFIKA RÅD FÖR OLIKA ANTIKOAGULANTIA.....	51
11	KOAGULATIONSUTREDNING VID VTE	53
11.1	ANALYSER VID KOAGULATIONSUTREDNING	53
11.2	PÅVERKAN AV ANTIKOAGULANTIA PÅ ANALYSRESULTAT	53
11.3	HANDLÄGGNING VID PÅVISAD KOAGULATIONSUTREDNING	54
12	TRANEXAMSYRA VID BEHANDLING MED ANTIKOAGULANTIA	55
13	HIT (TYP 2) – HEPARININDUCERAD TROMBOCYTOPENI	56
14	ÖSTROGENBEHANDLING OCH VENÖS TROMBOEMBOLISM	57
15	VENÖS TROMBOEMBOLISM OCH GRAVIDITET	58
15.1	DIAGNOSTIK AV VTE VID GRAVIDITET	58
15.1.1	<i>Diagnostiska metoder och riskbedömning</i>	58
15.1.2	<i>DVT diagnostik under graviditet</i>	59
15.1.3	<i>Lungemboli</i>	60
15.1.4	<i>Trombos i cerebrala vener (sinustrombos)</i>	61
15.2	BEHANDLING AV VTE UNDER GRAVIDITET	61
15.2.1	<i>Antikoagulantibehandling</i>	61
15.2.2	<i>Behandling hos gravid av lungemboli med stabil cirkulation, DVT i nedre och övre extremiteter och bäcken vener</i>	62
15.2.3	<i>Behandling hos gravida vid komplicerad VTE eller lungemboli</i>	63
15.2.4	<i>Mobilisering och kompressionsstrumpa</i>	63
15.3	HANDLÄGGNING AV PARTUS VID TERAPEUTISK ANTIKOAGULANTIABEHANDLING	64
15.4	HANDLÄGGNING POST PARTUM AV MÖDRAR MED ANTIKOAGULANTIA PGA VTE	65
15.5	ÅTGÄRDER AVSEENDE BARN TILL MÖDRAR MED TROMBOS UNDER GRAVIDITET	66

15.6	TROMBOFLEBITER UNDER GRAVIDITET OCH POSTPARTUM.....	66
15.7	TROMBOFILIUTREDNING VID VTE UNDER GRAVIDITET ELLER POSTPARTUM SAMT VID HEREDITET	68
15.8	TROMBOSPROFYLAX VID GRAVIDITET	69
15.8.1	<i>Bedömning av risk för VTE under graviditet och puerperium</i>	<i>69</i>
15.8.2	<i>Trombosprofylax vid förhöjd risk för VTE under graviditet</i>	<i>70</i>
15.8.3	<i>Trombosprofylax med LMH vid graviditet med ökad risk för VTE eller tidigare VTE.....</i>	<i>71</i>
15.8.4	<i>Handläggning av trombosprofylax vid partus.....</i>	<i>72</i>
15.8.5	<i>Epidural/spinal anestesi (EDA/spinal) vid trombosprofylax.....</i>	<i>72</i>
15.8.6	<i>Trombosprofylax vid sectio.....</i>	<i>73</i>
15.8.7	<i>Trombosprofylax postpartum</i>	<i>75</i>
15.9	BLÖDNINGSKOMPLIKATION VID ANTIKOAGULANTIABEHANDLING	75
15.10	HEPARININDUCERAD TROMBOCYTOPENI (HIT) VID GRAVIDITET OCH POSTPARTUM	75
15.11	ALLERGI MOT LMH VID GRAVIDITET	76
16	FÖRKORTNINGAR/ORDFÖRKLARINGAR	77
17	INNEHÅLLSANSVARIGA OCH FÖRFATTARE.....	79

1 Djup ventrombos (DVT)

1.1 Bakgrund

Förekomst

Incidensen av venös tromboembolism är ca 1–3/1000/år varav 2/3 är DVT. Incidensen är lika för män och kvinnor men högre för fertila kvinnor (P-piller/graviditet/purperium).

Riskfaktorer

Venös tromboembolism (VTE) brukar vanligtvis delas in i provocerad och oprovocerad tromboembolism. Indelningen baseras på förekomsten av riskfaktorer. Riskfaktorer kan i sin tur delas in i starka respektive svaga samt i tillfälliga respektive bestående. Förekomsten av riskfaktorer är av betydelse både i diagnostiska fasen och uppföljningsfasen då man ska bedöma återfallsrisken för VTE.

Tabell. Riskfaktorer indelade i starka och svaga respektive bestående och tillfälliga¹

Starka riskfaktorer		Svaga riskfaktorer	
TILLFÄLLIGA	BESTÅENDE	TILLFÄLLIGA	BESTÅENDE
Antifosfolipidantikroppssyndrom	Aktiv cancer	Vårdhems/insitutionsboende	Kroniska inflammatoriska sjukdomar
Kejsarsnitt	Antifosfolipidantikroppssyndrom	Kortare immobilisering t.ex. resa	Vårdhems/insitutionsboende
Heparin-inducerad trombocytopeni		Östrogenbehandling	Fetma
Sjukhusvård för akut sjukdom		Infektion	Egen/ familjehistorik av VTE
Större trauma eller fraktur		Mindre trauma eller fraktur	Pacemakerinsättning
Förlängd immobilisering (sängbunden >3 dygn)		Pacemakerinsättning	
Kirurgi >30 minuter		Kirurgi <30 min. Graviditet.	

Symtom/tecken vid DVT (dock ospecifika)

- Ensidig bensvullnad
- Smärta vad/lår
- Värmeökning
- Rodnad
- Ömhet
- Ökad venteckning

¹ Khan. Venous thromboembolism. Lancet. 2021. Med tillägg av graviditet.

Differentialdiagnoser

Ensidig bensvullnad:

- Venös insufficiens
- Varicer
- Tromboflebit (ytlig ömmande kärlsträng)
- Posttrombotiskt syndrom (tidigare trombosanamnes)
- Muskelbristning (trauma, akut debut)
- Erysipelas
- Hematom/blödning
- Bakercysta (med eller utan ruptur)
- Artrit (mer lednära svullnad)

Bilateral bensvullnad:

- Hjärtsvikt
- Hypoproteinemi (lever eller njursjukdom?)
- Lymfödem (ibland ensidig)
- Kronisk venös insufficiens (ev. tidigare trombosanamnes)

1.2 Diagnostik

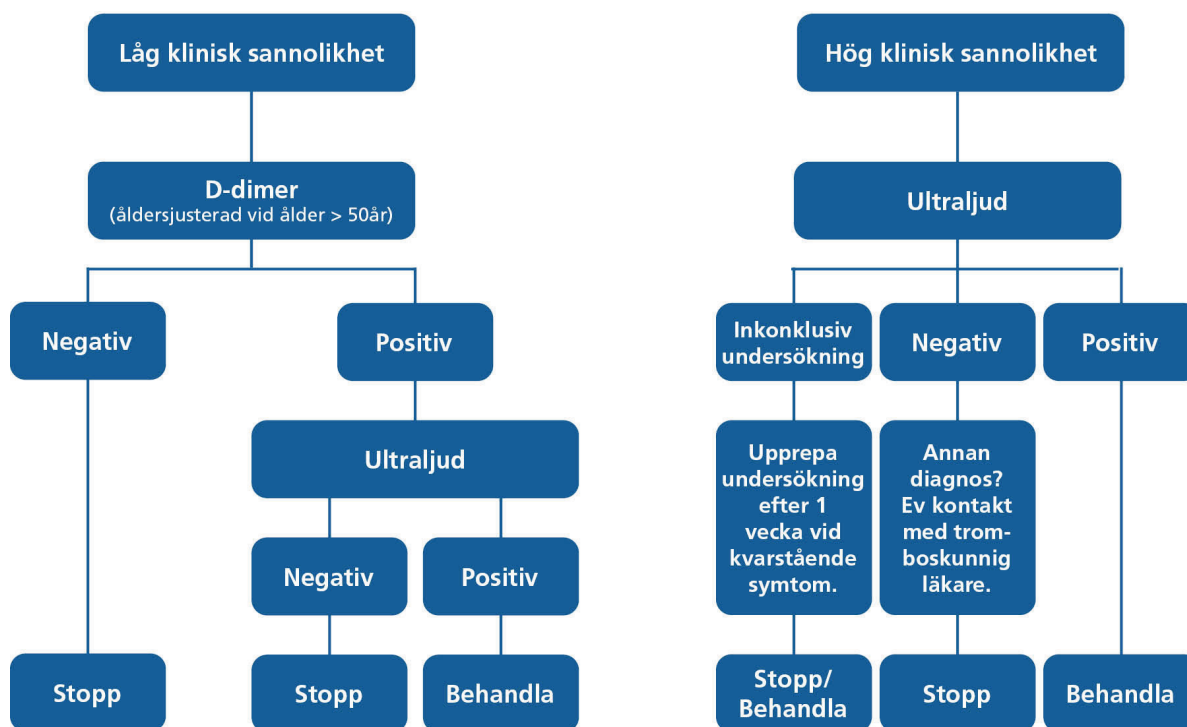
Poängbaserat diagnostikstöd (Wells 2003) för misstänkt DVT²

Poängsystemet bör användas tillsammans med klinisk bedömning av låg respektive hög klinisk sannolikhet för DVT, enligt [Socialstyrelsens riktlinjer för vård av blodpropp/venös tromboembolism 2004](#).

Anamnes/fynd	Poäng
Malignitet (under senaste 6 mån eller palliation)	1
Paralys/pares/gipsbehandling av ben	1
Immobilisering >3 d eller kirurgi inom 4 v med narkos/regional anestesi	1
Ömhet/smärta längs djupa vener	1
Helbenssvullnad	1
Vadomfång ökat >3 cm jämfört andra benet	1
Pittingödem i det symptomatiska benet	1
Ytliga kollateraler/ökad venteckning (ej varicer)	1
Tidigare objektivet påvisad DVT	1
Alternativ diagnos är minst lika sannolik	-2
Låg sannolikhet <2 poäng (4–8 % DVT) Hög sannolikhet ≥2 poäng (24–32 % DVT)	

OBS! Hänsyn bör tas till att Well's diagnostikstöd inte är utvärderat för patienter med P-piller/östrogenerbehandling eller graviditet inklusive 12 veckor postpartum, vilka samtliga ökar risken för DVT. Detta ska vägas in vid den kliniska bedömningen. Handläggning av DVT hos gravida se [Venös tromboembolism och graviditet](#), nedan.

² Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med 2003; 349:1227



Kommentarer om undersökningsmetoder och algoritmerna

Algoritmerna gäller i första hand polikliniska patienter men kan också användas för att underlätta bedömning av sjukhusvårdade patienter.

Väg då in att många sjukdomstillstånd t.ex. infektioner medför förhöjd D-dimernivå (nedbrytningsprodukt av det fibrin som bildats). Vid låg klinisk sannolikhet utesluter normal D-dimer med hög säkerhet aktuell DVT.

Ultraljud eller andra objektiva metoder behöver då ej utföras. D-dimer har hög sensitivitet (missar få DVT) men låg specificitet (blir positiv även av andra skäl) vid DVT. D-dimer ska enbart analyseras vid låg klinisk sannolikhet. Risk för falskt negativt test vid anamnes >2 veckor. D-dimernivå ökar med stigande ålder. Åldersjusterad D-dimer för patienter över 50 år minskar andelen falskt positiva svar, samtidigt behålls hög sensitivitet.

Beslutsgräns D-dimer för vuxna (≥ 16 år):

- <50år: <0,50 mg/L FEU
- >50år: 0,01 mg/L FEU x ålder (år)

t.ex. beslutsgräns vid 80 års ålder blir $0,01 \times 80 = 0,8$ mg/L FEU

Bilddiagnostik

Ultraljud

- Ultraljud är ofta svårtolkat under knänivå och ovan inguinalligamentet
- Ensidig bensvullnad kan bero på isolerad bäckenvenstrombos (graviditet/p-piller, höft-operation) som inte detekteras vid proximal ultraljudsundersökning från ljumsken till v. *poplitea*. Eventuellt kan DT vara nödvändig för att utesluta isolerad bäckenvenstrombos.

Datortomografi (DT)

- Komplement till ultraljud vid misstanke om trombos i bäcken eller venerna i abdomen, exempelvis då trombtoppen inte går att visualisera med ultraljud.
- Kontrast (Beakta: njurfunktion? metformin? överkänslighet? hypertyreos? myastenia gravis?)

Magnetisk resonanstomografi (MR)

- Cerebral sinustrombos: MR är komplement till DT med i.v. kontrast alternativt primär modalitet inkluderande MR angio för värdering av ev. samtidiga venösa infarkter
- Graviditet: MR utan i.v. kontrast, komplement till ultraljud om misstanke om hög isolerad bäckentrombos eller bedömning av trombtopp vid proximal DVT
- Recidiv av DVT: visst värde med kompletterande MR vid främst proximal DVT-frågeställning för särskiljande av posttrombotiska förändringar kontra ny DVT
- Venös trombos i bukkärl: komplement till DT med i.v. kontrast
- Armtrombos: MR oklar betydelse

Flebografi

- Historiskt golden standard, används i stort sett ej längre

VTE: Överväganden vid diskrepans mellan klinik och ”objektiva” metoder

Det är bara en minoritet av de patienter som söker för svullnad eller smärta i benet, som har en DVT. Risker finns både med underdiagnostik (fatal lungemboli) och antikoagulation (fatal blödning). Denna kunskap motiverar användningen av validerade algoritmer tillsammans med objektiva metoder för att säkerställa eller avskryva diagnosen.

Klassiska symtom inkluderar svullnad, värk och missfärgning av benet. Det behöver inte finnas samband mellan lokalisation av symtom och trombos: Isolerade symtom från underbenet kan vara uttryck för en mer proximal trombos, medan patienter med symtom i hela benet kan ha en isolerad underbenstrombos.

Om klinisk misstanke inte stämmer med fynden från de använda objektiva metoderna bör direktkontakt tas med undersökaren för att fråga hur undersökningen gjorts och verifiera att den är optimalt utförd. Kanske finns då anledning till ”second look” eller kompletterande undersökning. Detta gäller såväl MR och DT som ultraljudsundersökningar av olika kärlområden.

1.3 Behandling

1.3.1 Poliklinisk behandling eller slutenvård?

Diagnostik och behandling av okomplicerad DVT handläggs i första hand polikliniskt. Slutenvård är aktuellt vid mycket svullet och smärtande ben, pågående blödning eller blödningsskomplikation, grav leversjukdom, dialysberoende njurinsufficiens, misstanke om samtidig lungemboli, graviditet, trombocyter $<100 \times 10^9/L$, dålig följsamhet eller dåligt allmäntillstånd. Slutenvård övervägs vid trombos över inguinalligamentet. Övervägs även vid recidiv under pågående antikoagulantia-behandling, alternativt snabb poliklinisk uppföljning.

1.3.2 Val av läkemedel

Förutom warfarin och hepariner finns det idag flera nya direktverkande perorala antikoagulantia (NOAK). Dessa verkar genom att antingen hämma trombin, dabigatran (Pradaxa), eller faktor Xa, rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis) och edoxaban (Lixiana). Dessa rekommenderas i senaste riklinjer ([ACCP 2021](#) och [ESC 2019](#)) före warfarin för behandling av venös tromboembolism, hos patienter med bibehållen njurfunktion (eGFR >30 mL/min) utan antifosfolipid-antikroppssyndrom. För råd rörande patienter med cancer, se separat kapitel [Cancerassocierad VTE](#).

Val av antikoagulation bör ske på individuell basis där hänsyn tas till farmakokinetik, komorbiditet, annan medicinering, njurfunktion, lokala rutiner och patientens önskemål.

Olika behandlingsalternativ (NOAK som förstahandsval):

- Rivaroxaban (Xarelto) 15 mg x2 i 21 dagar, därefter 20 mg x1.
Vid förlängd behandling efter 6 månader eventuellt 10 mg x1
- Apixaban (Eliquis) 10 mg x2 i 7 dagar, därefter 5 mg x2.
Vid förlängd behandling efter 6 månader eventuellt 2,5 mg x2
- Edoxaban (Lixiana) 60 mg x1, EFTER initial behandling med ett parenteralt antikoagulantia i minst 5 dagar
- Dabigatran (Pradaxa) 150 mg x2, EFTER initial behandling med ett parenteralt antikoagulantia i minst 5 dagar
- Warfarin (Waran), initialt i kombination med ett lågmolekylärt heparin (LMH) tills terapeutiskt PK(INR) (2-3) uppnåts, dock minst 5 dagar. (LMH: tinzaparin (Innohep) 175 E/kg/dygn, dalteparin (Fragmin) 200 E/kg/dygn eller enoxaparin (Klexane) 100 IE/kg = 1 mg/kg/ dygn)
- OBS! Vid positiv lupus antikoagulans, kardiolipin- eller glykoprotein Ib antikroppar bör patienten behandlas med LMH + warfarin; ökad recidivrisk vid behandling med NOAK
- Heparininfusion övervägs undantagsvis initialt vid:
 - Pågående blödning/hög blödningsrisk
 - Omfattande trombos där trombolys diskuteras

1.3.3 Behandling av DVT vid uttalat lokalstatus

Kontakta kärlkirurgkonsult vid uttalat lokalstatus (ex. flegmasi).

Kateterbaserad lokal trombolysbehandling

Tillgängliga randomiserade studier har inte övertygande påvisat att kateterbaserad regional trombolys förbättrar symtomen och minskar risken för post-trombotiskt syndrom jämfört med enbart antikoagulation. Yngre patienter med akut DVT (förstagångstrombos i det aktuella benet) involverande iliacaven och/eller vena cava inferior och som har avsevärda besvär av bensvullnad bör dock värderas för kateterbaserad regional trombolys med eller utan stentinläggning, om kompetens och erfarenhet finns. Symtomduration bör vara mindre än två veckor och distala poplitea ska helst vara öppetstående. Antikoagulation ges emellertid företräde framför kateterbaserade interventioner enligt senaste riktlinjer. I fall som är aktuella för kateterbaserad lokal trombolysbehandling rekommenderas kontakt med kärlkirurg för diskussion.

Generell trombolys

Vid trombos involverande iliacaven och/eller vena cava inferior hos yngre patienter med avsevärda besvär av bensvullnad kan generell trombolys övervägas, särskilt vid påverkad arteriell cirkulation i benet. Kateterbaserad regional trombolys föredras dock framför generell trombolys.

1.3.4 Filter i vena cava inferior (cavafilter)

Syftet med cavafilter är att förhindra embolisering från DVT i nedre extremiteterna till lungorna. Systematiska översikter har inte visat någon fördel med behandling med cavafilter hos patienter som tolererar fulldos antikoagulantibehandling. Cavafilter bör endast användas hos patienter med kontraindikation mot fulldos antikoagulantia. Cavafilter i sig är inte en behandling, utan patienten kommer att behöva samtidig antikoagulation. Redan vid insättning ska det finnas en plan för när filtret ska extraheras, detta bör vara inom 3 månader.

1.3.5 Verifierad DVT - handläggning på akutmottagningen

Riktad anamnes och noggrant status med tanke på malignitet.

Akutanalyser

Hb, TPK, PK(INR), APTT, leverstatus och kreatinin. Vikt.

Icke akuta analyser

LPK, SR, S-Na, S-K, S-Ca, PSA (män >50 år), urinsticka vid klinisk misstanke om njur- eller annan urinvägssjukdom, s-ALP, s-ALAT, s-ASAT (alt. gruppanalys "leverstatus").

Handläggning:

1. Poliklinisk gynekologkonsult vid proximal idiopatisk DVT och anamnes/status
2. (t.ex. resistens i buken, oregelbundna/ postmenopausala blödningar, samlagsblödningar, nytillkomna trängningar utan annan förklaring) som indikerar aktuell gynekologisk sjukdom.
3. Poliklinisk lungröntgen vid anamnes/status som indikerar lungsjukdom eller om patienten är rökare.
4. Följer patienten cancerscreeningundersökningar? Cellprovskontroller (kvinnor 23–49 år), mammografi (kvinnor 40–74 år).
5. Patientinformation (muntlig + broschyr).
6. Recept på vald antikoagulantibehandling för minst 3 månader.
7. Remiss till trombos- och respektive AK-mottagning.
8. Om koagulationsutredning ta prov före start av antikoagulantibehandlingen eller 1–2 veckor efter utsättning av nya antikoagulantia eller 8 veckor efter utsättning av warfarin (Waran) (se [Koagulationsutredning vid VTE](#), nedan).
9. Kompressionsstrumpa klass 1.

Mobilisering efter DVT

- Patienten ska vara uppe och i rörelse (aktiverar muskelpump i vaden och lokal fibrinolys).
- Rekommendera högläge med benet flera gånger per dygn första till andra veckan vid uttalad värk och svullnad.

Kompressionsbehandling

Evidensen för kompressionsstrumpor är dålig, det finns inte evidens för att användandet minskar förekomsten av posttrombotiskt syndrom. Däremot är kompressionsstrumpor en hörnsten i behandlingen hos patienter som har posttrombotiskt syndrom. Vi rekommenderar därför följande:

- Patienter med svullnad rekommenderas knälång kompressionsstrumpa klass 1, inom ett dygn efter diagnos. Strumpan ska sluta 2–3 cm nedom knävecket, ej vikas. Om patient klarar det bör TVÅ klass 1-strumpor tas på samtidigt på trombosbenet för effektivare kompression. Patienten ska använda strumpan dagtid alla dagar.

Fortsatt handläggning inom 1–3 veckor (enligt lokala rutiner)

- Om svullnad av underbenet görs byte till klass 2 strumpa. Om inga tecken på svullnad kan patienten fortsätta med klass 1 strumpa i 12 veckor och sedan pröva utan kompression alternativt sluta med kompression direkt. Om svullnad uppkommer bör kompressionsbehandling fortsättas med klass 2 strumpa i ytterligare minst 3 månader.
- Patienter som trots klass 1 strumpa har besvär med svullnad eller har varicer bör byta till klass 2 strumpa.
- Klass 2 strumpa används i minst 6 månader. Ev. långtidsbehandling beror på patientens besvär med/utan strumpa och diskuteras vid läkarbesök.

Uppföljning DVT (återbesök, utredning)

Återbesök (läkarbesök) enligt lokala rutiner, innan AK-behandlingen avslutas.

1. Komplettera de riskfaktorer som saknas i journalen inför värdering av behandlingstid (hereditet, tidigare venös tromboembolism, immobilisering, trauma/kirurgi, hormonbehandling/graviditet, övervikt, malignitet).
2. Remittera patienten till kärlkirurg om venöst sår, utbredda varicer med samtidiga posttrombotiska besvär eller iliacatrombos (eller cavatrombos) med kraftig kvarstående svullnad eller värk efter 6 mån.
3. Värdera de laboratorieprover som togs vid insjuknandet.
4. Motivera patienten till fysisk aktivitet och att använda kompressionsstrumpa om patienten har tecken till posttrombotiskt syndrom. En månad efter insjuknandet ska akutstrumpan vara utbytt till kompressionsklass 2. Om svullnad kvarstår efter ett år bör patienten fortsätta med strumpan.
5. Koagulationsutredning vid VTE är i regel inte indicerad och dess utgång påverkar sällan behandling, framtida recidivrisk eller profylax. Detta kan dock övervägas hos patienter under 50 år och oprovocerad trombos, svårbehandlad trombos, graviditet, trombos på ovanlig lokalisering, förekomst av allvarlig trombofili i släkten (t.ex. antitrombinbrist) eller samtidig förekomst av antifosfolipidantikroppssyndrom (APS). Om prov inte tagits före behandlingens start kan det tas åtta veckor efter utsättning av warfarin (Waran) och en till två veckor efter avslutad behandling med NOAK så som dabigatran (Pradaxa), apixaban (Eliquis), rivaroxaban (Xarelto) eller edoxaban (Lixiana).
Se [Koagulationsutredning vid VTE](#), nedan.
6. Utremittera till primärvården om beslut fattas att patienten ska behandlas tillsvidare och patienten är symptomfri. Om patienten ordinerats långtidsbehandling ska detta tydligt framgå och att omprövning utifrån aktuell recidivrisk och blödningsrisk ska ske med 1–2 års mellanrum. I samband med dessa återbesök tas Hb, TPK, krea och ALAT. Blodtryck kontrolleras. Läkemedelscompliance, problem med medicineringen och blödningskomplikationer efterfrågas. Lokal AK-mottagning ska informeras vid förlängning, avslut eller utremittering av patienter med warfarin (Waran).

”Cancerscreening”

Ungefär 5% av alla patienter med oprovocerad DVT/LE visar sig ha en tidigare okänd bakomliggande cancersjukdom. Omfattande cancerscreening har i studier inte visat ge en förbättrad överlevnad. En allmän kroppslig undersökning samt rutinprovtagning (se nedan) bör göras. Säkerställ att patienten följer cancerscreeningprogram (mammografi, cellprover). Vid symptom görs mer riktad undersökning inklusive eventuella röntgenundersökningar.

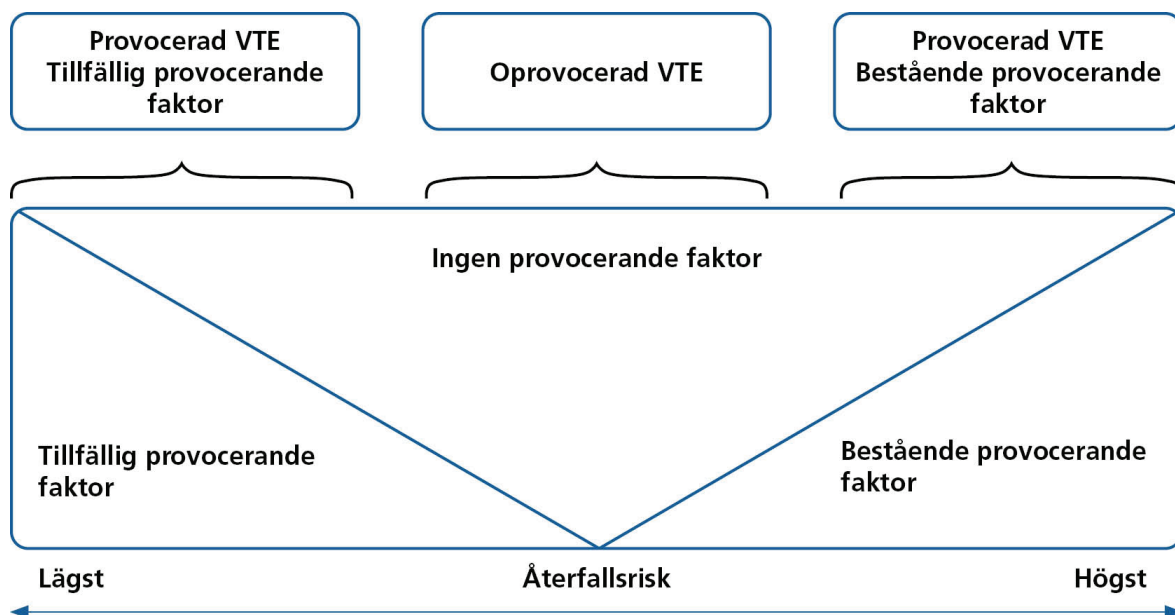
Provtagning: Hb, SR, LPK, TPK, elstatus inkl. S-Calcium och S-Kreatinin, leverstatus, urinsticka om klinisk misstanke om njur- eller annan urinvägssjukdom, PSA hos män >50 år.

Vid misstanke om cancer överväg att inleda behandlingen med LMH.

1.3.6 Behandlingstider för venös tromboembolism

Varje patients behandlingstid ska prövas individuellt. Tiderna nedan är förslag men risk för recidiv får i varje enskilt fall vägas mot blödningsrisk och patientens önskemål. Den huvudsakliga avgörande faktorn för återfallsrisken är huruvida trombosen är provocerad eller oprovocerad. I händelse av provocerade tromboser är därtill för återfallsrisken avgörande om riskfaktorerna bedöms som tillfälliga eller bestående samt svaga eller starka. (se figur nedan)

Om en lungembolipatient får ett recidiv är det ca 3 gånger högre risk att det utgörs av en ny LE än en DVT. Återfallsrisken är lika stor för oprovocerad LE som för oprovocerad proximal DVT, omkring 10% första året och 40% på 10 år. Betydligt lägre för provocerade LE och DVT, samt distala DVT ca 5–10%. Män har en högre recidivrisk än kvinnor.



- Väg in behandlingens säkerhet (blödningsrisk/compliance), benstatus och patientens preferenser i beslut om behandlingstid. I normalfallet tas beslut om behandlingsavslut eller tillsvidarebehandling efter 6 månader, men ibland kan detta beslut behöva tas senare. Behandlingen fortsätter då så länge patienten inte har kontraindikationer.
- D-dimer kan vara av värde vid bedömning av recidivrisk och har utvärderats i kombination med kliniska bedömningsinstrument. Flertalet poängsystem finns tillgängliga (Vienna score, HERDOO2, DASH score). Nyttan av dessa har dock inte fastställts då olika D-dimergränser och analysmetoder har använts i tillgängliga studier.
- Vid kvarstående besvärande bensvullnad efter DVT bör behandlingstiden omprövas vid ett nytt återbesök 6–9 månader efter insjuknandet då en trombos i dessa fall kan medföra allvarliga invalidiserande symtom.
- Vid DVT som når ovan ljumsknivå kan ultraljud upprepas efter ett år. Vid fynd av obstruktion >50% bör behandlingen förlängas. Anledningen till detta är att återfallsrisken i en del studier visat sig korrelera till kvarstående venös obstruktion och konsekvenserna även av en liten pålagring kan bli stora när den öppetstående lumen är liten.
- Vid kvarstående andfäddhet efter LE, sätt inte ut behandlingen innan detta är utrett.

Blödningsrisk

För VTE-patienter som behandlas med NOAK finns det idag inga rekommenderade bedömningsinstrument för värdering av blödningsrisk. Exempel på riskfaktorer som kan indikera ökad blödningsrisk är till exempel hög ålder, njursvikt, tidigare blödning, ulcus, högt blodtryck, lågt TPK och samtidig trombocythämmande behandling.

Preliminära behandlingstider³

Lokalisation:	Behandlingstid:
Liten DVT nedom v. poplitea (=distal)	
Helt besvärsfri pat som haft tillfällig riskfaktor	3 mån
Övriga distala DVT	3–6 mån, individuell bedömning
Alla övriga förstagångs-DVT	minst 6 mån
Armvenstrombos	3 (–6 mån)

Långtidsbehandling ("tillsvidare") rekommenderas vid:

- Kvarstående riskfaktor t.ex. malignitet eller betydelsefull koagulationsdefekt. Se [Koagulationsutredning vid VTE](#), nedan.
- Överväg vid upprepade DVT/Lungemboli utan förklaring inom 10 års intervall. (vid två DVT i eller distalt om v. *poplitea* med många års intervall och utan sequelae kan man överväga avstå från långtidsbehandling)
- Överväg hos patienter som har en aktiv kronisk inflammatorisk sjukdom (t.ex. IBD eller reumatiska sjukdomar)

För patienter med LE:

- CTEPH (se separat avsnitt).
- Patienter som haft livshotande lungemboli.
- Överväg vid oprovocerad LE.
- Överväg hos patienter med svårare KOL eller hjärtsvikt.

Vid tillsvidarebehandling kan dosreduktion vid behandling med rivaroxaban (Xarelto) eller apixaban (Eliquis) övervägas hos patienter där recidivrisk inte är hög. Patienter med svår trombofili, genomgången instabil LE och/eller trombolys, upprepade oprovocerade proximala DVT/LE, pulmonell hypertension eller kraftig övervikt (vikt över 120 kg eller BMI över 40 kg/m²) bör inte dosreduceras.

Doser vid dosreduktion: rivaroxaban (Xarelto): 10 mg 1x1, apixaban (Eliquis): 2,5 mg 1x2.

³ Boutitie. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of VTE in recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. BMJ. 2011.

2 Lungemboli (LE)

2.1 Bakgrund

Förekomst

Incidensen av venös tromboembolism är 1–3/1000/år varav 1/3 är lungemboli (LE). Incidensen är lika för män och kvinnor men något högre för yngre kvinnor p.g.a. p-piller, graviditet och puerperium. LE är mycket ovanligt bland barn (<1/100,000/år).

I majoriteten av fallen kommer embolierna till lungan från benen. I övriga fall kommer embolierna från andra vener, men isolerad intrakardiell embolikälla kan också föreligga.

Riskfaktorer

se Riskfaktorer för DVT (ovan)

Symtom

Lungembolier kan vara svåra att misstänka på rätt patient då det finns ett brett spektrum av symtom. De symtom eller kliniska fynd som oftast förekommer är dyspné, pleuritsmärta, takykardi, torrhosta och tachypné.

Mer ovanliga symtom/tecken vid lungemboli (ett eller flera):

- Konditionsnedsättning, ffa hos tidigare hjärt/lungfrisk (trötthet, orkeslöshet)
- Svimming utan klar genes
- Oklar bröst- eller buksmärta
- Försämring vid annan sjukdom trots behandling (t.ex. hjärtsvikt, KOL, pneumoni)
- Nyttillkommen arytm (t.ex. förmaksflimmer, ffa vid tidigare hjärtfrisk)
- Oklar subfebrilitet (ffa postoperativt)
- Recidiverande pleuropneumonier
- Lunginfiltrat på röntgen kan vara lunginfarkt
- Konfusion

Differentialdiagnoser

Möjliga differentialdiagnoser att överväga:

Akut dyspné	Pleuritsmärta	Hemoptys	Högersvikt/Chock
Astma	Pleurit	Tumör	Infarkt/Blödning
Hjärtsvikt	Perikardit	Pneumoni	Tamponad
Pneumothorax	Pneumothorax	Mitralisstenos	Sepsis
Pneumoni	Pneumoni	Bronkit	Myokardit
Bronkit	Tumör	Tbc	Pneumoni vid KOL
Ischemisk hjärtsjukdom	Subfrenisk abscess		Aortadisektion
	Revbensfraktur		Ventilpneumothorax

2.2 Diagnostik

Det finns ett flertal olika poängsystem/diagnostiska algoritmer som kan användas i samband med utredning och diagnostik av LE. Det mest använda poängsystemet både i Sverige och internationellt är Wells score. PERC, Pulmonary Embolism rule-out Criteria, är ytterligare ett av dessa poängsystem som skiljer sig då det möjliggör uteslutande av LE på enbart kliniska faktorer. Dock, då det var en mycket låg förekomst av patienter med lungembolier i de studier som publicerats rörande PERC, är det osäkert om PERC med tillräckligt stor säkerhet kan utesluta LE på svenska akutmottagningar. Vi rekommenderar därför INTE att PERC används rutinmässigt.

Diagnosstöd vid lungemboli - Wells score vid stabil hemodynamik (Wells 2001)⁴

Validerat poängsystem för beräkning av klinisk sannolikhet för LE.

Klinik	Poäng
Malignitet, under behandling senaste 6 mån eller under palliation	1
Immobilisering >3 dagar eller kirurgi inom 4 veckor som krävt narkos eller regional anestesi	1,5
Kliniska tecken på DVT	3,0
Puls >100 per minut	1,5
Tidigare verifierad lungemboli/DVT	1,5
Hemoptys	1,0
Lungemboli minst lika sannolik som alternativ diagnos	3,0
Summa poäng	
Hög klinisk sannolikhet	>4
Låg klinisk sannolikhet	≤4

OBS! P-piller, behandling med östrogen, graviditet, postpartum upp till 12 v är inte utvärderat i Wells poängskala. Förekomst av någon av dessa riskfaktorer ska ändå vägas in i den kliniska bedömningen av patientens risksituation och vid val av utredning.

Handläggning av misstänkt lungemboli hos gravida: se [Venös tromboembolism och graviditet](#) (nedan).

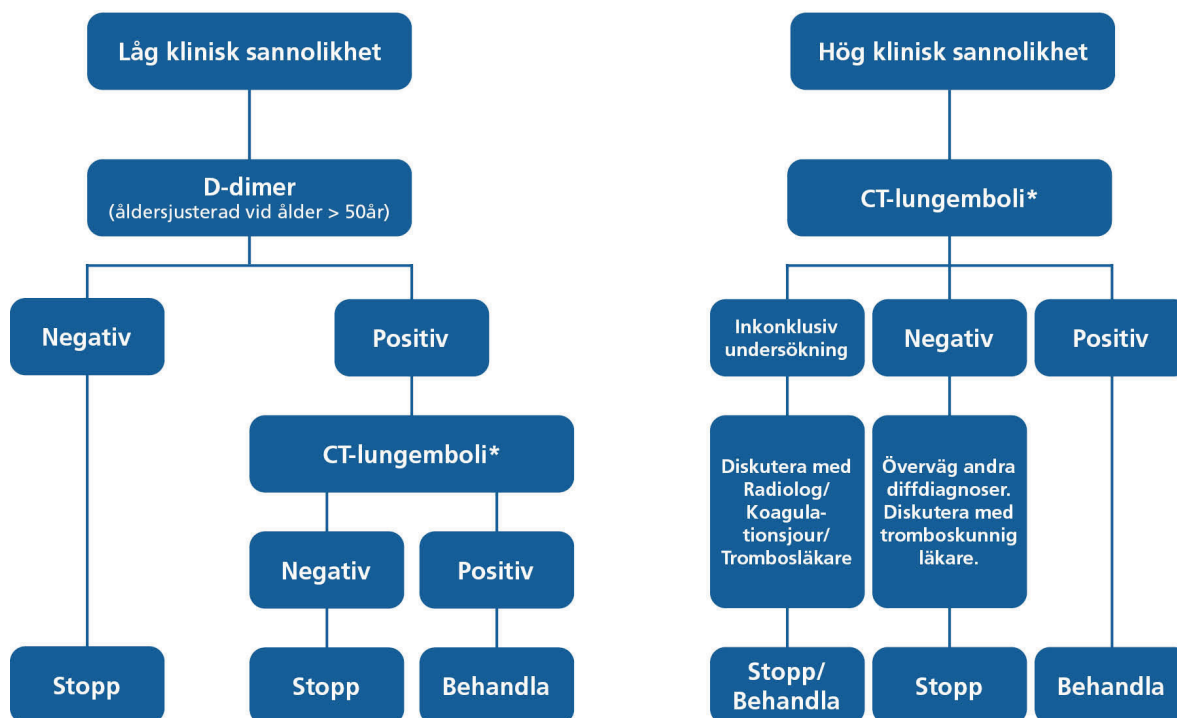
⁴ Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135(2):98.

van Belle A, Büller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295:172.

Utredning av lungemboli

OBS! Vid hög klinisk sannolikhet ska behandlingen startas FÖRE utredning.

Vid hög klinisk misstanke enligt Wells eller egen bedömning kan man ge antingen halvdos eller heldos LMH innan CT. Viktigast är dock att antikoagulation ges före radiologisk utredning. I de fall det har givits halvdos LMH är det viktigt att man kompletterar med resterande dos LMH ifall diagnosen LE fastställs.



* CT-lungemboli eller lungscintigrafi beroende på lokala rutiner, tillgänglighet och/eller ev kontraindikationer (exempelvis kontrastallergi, myastenia gravis eller njursvikt)

Kommentar kring diagnostiska metoder

CT-lungemboli ska alltid göras urakut vid instabil hemodynamik (definition se nedan) och misstanke om lungemboli. Undersökningen bör i dessa situationer genomföras även vid nedsatt njurfunktion. I en situation med instabil hemodynamik där patienten inte är transportabel till CT kan UCG användas för indirekt diagnostik och underlag för beslut kring trombolys.

Vid nedsatt eGFR hos en patient som uppfattas som stabil får indikationen för CT vägas mot risken för njurskada. Diskussion med radiolog inför undersökningen rekommenderas. Scintigrafi är ett alternativ vid nedsatt eGFR, viktigt dock att behandlingen startas direkt, i väntan på scintigrafundersökningen.

Saturation, blodgas, röntgen pulm och EKG kan vara normala och utgör inget diagnostiskt alternativ till ovanstående metoder.

2.3 Riskstratifiering vid LE

Genom att indikera patientens mortalitetsrisk och risken för komplikationer möjliggör standardiserad riskstratifiering identifiering av lungembolipatienter som behöver mer avancerad vård kontra patienter som kan bli föremål för snar hemgång. En standardiserad riskstratifieringsmodell har utvecklats av internationella guidelines och rekommenderas att användas kliniskt.

Lungembolipatienter kan delas in i högriskpatienter, intermediär högriskpatienter, intermediär lågriskpatienter och lågriskpatienter. Indelningen baseras på hemodynamik för högriskpatienter, högerkammardysfunktion/påverkan och biokemiska markörer för intermediär- och lågriskpatienter (se nedanstående tabell).

Kategori	Hemodynamisk instabilitet	Högerkammardysfunktion på CT eller UCG	Förhöjda biomarkörer Troponin eller NT-proBNP
Högrisk	Ja	Ja	Ja
Intermediär högrisk	Nej	Ja	Ja
Intermediär lågrisk	Nej	Enbart en eller ingen	
Lågrisk	Nej	Behöver ej testas – om testad negativ	

Ytterligare ett verktyg som kan användas för riskstratifiering är Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) score. Detta poängsystem är främst utvecklat för att bedöma risken för död inom 30 dagar. S-PESI (simplified-PESI) är en förenklad variant av PESI som har visat sig att ha lika god träffsäkerhet. Huvudsakliga användningsområdet av PESI/S-PESI i praktiken är att på ett standardiserat sätt identifiera patienter med god prognos och möjlighet till poliklinisk behandling om sociala faktorer och kliniken i övrigt medger detta.

Simplified PESI:

- Ålder > 80 år
- Cancersjukdom i anamnesen
- Kronisk hjärt-/lungsjukdom
- Hjärtfrekvens ≥ 110 /min
- SBP < 100 mmHg
- Saturation <90 %

Om samtliga ovanstående frågor besvaras med nej har patienten en låg risk för mortalitet under närmaste 30 dagarna.

2.4 Högrisk lungemboli

2.4.1 Bakgrund och diagnos

Högrisk lungemboli kännetecknas av hypoxi med tilltagande cirkulatorisk svikt. Instabil hemodynamik med tecken på perifer och cerebral hypoperfusion signalerar dekomensation och låg cardiac output (CO). Vid lungemboli sker en akut ökning av pulmonell vaskulär resistens (PVR) vilket skapar en högerkammarsvikt. Väggtensionen stiger snabbt i den tryckbelastade högerkammaren vilket leder till ett ökat syrgasbehov och sänkt koronarperfusion som snabbt resulterar i högerkammars-iskemi. Därmed kan inte höger kammare upprätthålla preload för vänster kammare med sänkt CO/MAP (mean arterial pressure) och ytterligare försämrad koronarperfusion som följd. Det blir snabbt en ond spiral med tilltagande cirkulationskollaps och till slut hjärtstillestånd.

Definition av hemodynamisk instabilitet vid högrisk lungemboli

- HLR-situation
- Aktuellt systoliskt blodtryck <90 mm Hg eller under det initiala förloppet eller vasopressorbehov för att uppnå systoliskt blodtryck >90 mm Hg (synkopé kan indikera högrisk lungemboli trots att blodtrycket stabiliserats >90 mm Hg).
- Blodtrycksfall >40 mm Hg under minst 15 min; ofta svårt att skatta kliniskt.

2.4.2 Behandling

Förstahandsbehandling vid högrisk lungemboli är intravenös trombolys följt av antikoagulation med heparininfusion eller LMH. Doseringsanvisningar för trombolys och antikoagulation; *se nedan*.

Trombolys

Vid intravenös trombolys används alteplas (Actilyse) som är förpackat i ampuller. Ampull I och II blandas enligt instruktioner i förpackningen till styrkan 1 mg/mL. Denna lösning dras upp direkt i infusionspruta 50 mL.

- Om LMH/Heparin givits startas alteplas (Actilyse) snarast och oberoende av dos eller tidpunkt för LMH/Heparin
- Eventuell pågående Heparininfusion stoppas under trombolys.

Kritisk situation

Vid behov av hög dos vasopressor, chock eller pågående HLR.

- Bolus 0,6 mg/kg (max 50 mg) iv under 5–15 min, därefter infusion resterande dos på totalt 120 min. Sammanlagd dos max 100 mg, max 1,5 mg/kg vid vikt <65 kg.

Hypotensiv men stabil patient

Vid hypotension men adekvat perfusion utan inotropi eller med låg/måttlig dos vasopressor.

- Bolus 10 mg iv på 2 min därefter infusion 90 mg på 120 min (normaldos enligt FASS). (sammanlagda dos max 1,5 mg/kg vid vikt <65 kg)

Patient med ökad blödningsrisk

Vid t.ex. relativ kontraindikation pga blödningsrisk vid blödning)

- Infusion 0,6 mg/kg (max 50 mg) på 60–90 minuter utan bolus. Därefter ny klinisk bedömning:
 - Vid förbättring startas heparininfusion i.v. eller LMH s.c.
 - Vid utebliven förbättring kan samma dos upprepas på 60 min.

Kontraindikationer mot trombolys

I en instabil situation är risken för plötslig död stor och de flesta kontraindikationer är relativa. De allvarligaste riskerna är de för permanenta neurologiska skador eller okontrollerbar blödningsschock. Kontakta koagulationsjour i svårbedömda fall.

Allvarliga kontraindikationer

- Känd genomgången hemorragisk stroke
- Ischemisk stroke de senaste 6 månaderna (förutom pågående akut ischemisk stroke inom de senaste 4,5 timmarna)
- CNS tumör
- Skalltrauma eller CNS operation de senaste 2 månaderna
- Genomgången operation eller större trauma de senaste 3 veckorna
- Lumbal/epidural punktion de senaste 48 timmarna
- Aktiv blödning/känd blödningsbenägenhet

Relativa kontraindikationer

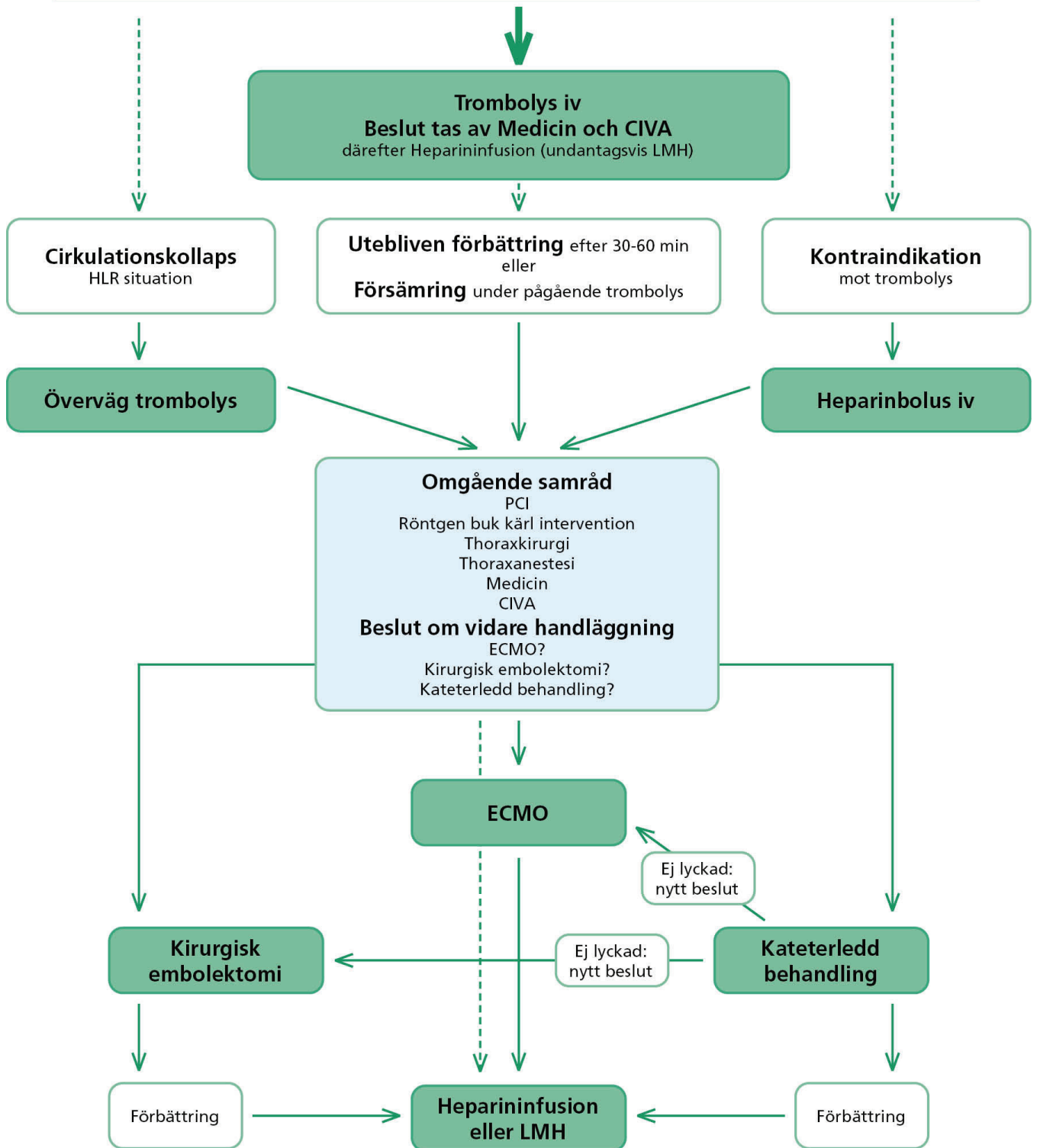
- Aktuell endokardit, perikardit
- Akut pankreatit
- Svår leverinsufficiens
- TPK <100x 10⁹/L
- Aktivt magsår
- Pågående behandling med perorala antikoagulantia
- Vid förlossning samt första veckorna postpartum
- Kort förväntad överlevnad, ex utbredd cancersjukdom

Behandling då trombolys bedöms kontraindicerad eller inte haft effekt

Vid allvarlig kontraindikation mot trombolys eller utebliven effekt av given trombolys finns behandlingsalternativen kateterledd intervention, kirurgisk embolektomi eller ECMO. Dessa avancerade behandlingsalternativ finns enbart tillgängliga på Sahlgrenska universitetssjukhuset.

Rekommenderade tillvägagångssättet för att efterhöra om dessa behandlingar är indicerade är kontakt med ansvarig specialistläkare på centralintensivvården vid Sahlgrenska universitetssjukhuset (nås via växeln). För patienter som befinner sig på Sahlgrenska universitetssjukhuset var god se Rutindokument SU9805-1593997-1232.

Högrisk lungemboli



Omhändertagande innan, under och efter trombolys

Trombolys bör ske på avdelning som är väl förtrogen med denna form av behandling, oftast intensivvårdsavdelning.

Följ lokala rutiner.

1. Sängläge tills påbörjad heparinbehandling. Under pågående trombolys och 4 timmar efter gäller:
CAVE intramuskulära injektioner. Undvik även subcutana injektioner.
All intravenös provtagning ska efterföljas av tryckförband 10–20 min.

Handläggning efter alteplasbehandling

1. *Patienter som INTE fått LMH före alteplas (Actilyse)*
Sätt in LMH i fulldos 60 min efter avslutad infusion med alteplas (Actilyse) men ge halv dygnsdos var 12:e timma tills patienten är stabil då övergång till endos kan ske under förutsättning att kliniska blödningstecken saknas.
2. *Patienter som fått LMH före alteplas (Actilyse)*
Fortsätt med fulldos LMH efter avslutad alteplasinjektion men ge halv dygnsdos var 12:e timma tills patienten är stabil då övergång till endos kan ske. Tidpunkten för start av LMH bestäms av tidpunkt och dos för senaste LMH-injektion före alteplas-start. LMH kan ges tidigast 2 timmar efter avslutad alteplasinfusion. Om patienten har fått fulldos LMH före trombolys bör nästa LMH ges tidigast 12 timmar efter senaste dos.
3. *Patienter som fått heparininfusion före alteplas (Actilyse)*
Heparininfusion återstartas 60 min efter avslutad alteplasinfusion. Ingen bolusdos. Detta under förutsättning att patienten inte uppvisat några kliniska blödningstecken.

Övergång från heparininfusion till LMH görs efter något dygn efter avslutad alteplasinfusion om patienten är cirkulatoriskt stabil och inte har kliniskt betydelsefull blödning. Om senaste APTT är över 100* sek ges LMH i fulldos 2 timmar efter avslutad heparininfusion. Om senaste APTT är inom eller under 100* sek ges LMH-injektion i fulldos direkt vid droppstopp.

*Angivna målvärden förutsätter referensområde APTT 24–32 sekunder. Kontrollera med respektive lokalt laboratorium och lokala rutiner vid varje sjukhus.

Blödningsskomplikationer

Risken för allvarlig blödningsskomplikation ökar med stigande ålder och systoliskt blodtryck. Alteplas (Actilyse) har kort halveringstid (<10 min) men fibrinogensänkning kan kvarstå flera timmar och bidra till blödning.

Monitorera patienten avseende hemodynamisk stabilitet och syrgasbehov (förbättring ses oftast inom första timman). Avseende blödningsskomplikationer – observera nytillkomna neurologiska symtom och synlig blödning.

- **Mindre blödning första timmen** – fortsätt behandlingen oförändrat men kontrollera patienten regelbundet de närmaste 2 timmarna.
- **Blödning som inte är omedelbart livsfarlig eller allvarlig** – överväg att avbryta trombolys-behandlingen och beställ blodprodukter enligt nedan.
 - Provtagning: APTT, fibrinogen, Hb, TPK, Rotem.
 - Ge tranexamsyra (t.ex. Statraxen, Cyklokapron; 100 mg/mL) 1 g i.v. Dosen kan upprepas efter 4 timmar.
 - Erytrocyt- och trombocyt koncentrat efter behov. Mål Hb: ≥ 100 g/L och TPK ≥ 80 .
 - Om fibrinogen $< 2,0$ g/L och fortsatt blödning ge 4g fibrinogenkoncentrat eller ev 15 mL/kg färskfrusen plasma om fibrinogenkoncentrat inte finns.

- Desmopressin (Octostim) 15 µg/mL 0,3 µg/kg i.v. eller s.c. kan övervägas speciellt vid pågående behandling med ASA.
- **Svår blödning med omedelbar risk för patienten** – avbryt trombolysbehandlingen och beställ:
 - Provtagning: APTT, fibrinogen, Hb, TPK före och efter injektion av fibrinogenkoncentrat (Fibryga /Riastap/Fibclot) och beställ blodprodukter enligt nedan. Rotem.
 - Vid livshotande blödning ges behandling utan att invänta provsvar: 4 g fibrinogenkoncentrat som förväntas höja fibrinogennivån med högst 1,5–1,8 g/L. Om fibrinogenkoncentrat inte går att få tag på är färskfrusen plasma (10–15 mL/kg kroppsvikt) ett alternativ men sämre p.g.a. lång infusionstid och otillräckligt fibrinogeninnehåll.
 - Ge tranexamsyra (100 mg/mL) 1 g i.v. Dosen kan upprepas efter 4 timmar.
 - Erytrocyt- och trombocytkoncentrat efter behov. Mål Hb \geq 100 g/L och TPK \geq 80.

2.5 Intermediär- och lågrisk lungemboli

Lungembolier i dessa kategorier definieras av stabil hemodynamik; SBT >90 mmHg utan blodtrycksfall under förloppet.

Uppdelningen mellan intermediär- och lågrisk avgörs av förekomst och grad av högerkammarpåverkan (se ovanstående tabell).

2.5.1 Intermediär högrisk lungemboli

Högerkammarpåverkan påvisad via CT-lungemboli (Högerkammар/vänsterkammар-kvot >1,0) eller UCG samt förhöjt troponin eller NTproBNP indikerar högre risk för cirkulationskollaps.

Följ patienten noga avseende puls, blodtryck och saturation. Välj LMH eller heparindropp som behandling de första dygnet.

Om cirkulationskollaps bedöms nära förestående till följd av akut belastning eller kroniskt nedsatt hjärtfunktion kan trombolys dock vara ett alternativ, vilket får vägas mot blödningsrisken.

Även om trombolys kan bli aktuellt påbörjas den initiala behandlingen med heparininfusion eller fulldos LMH. Heparininfusion bedöms ha få fördelar jämfört med LMH och är ofta svårstyrd. I situationer där hög blödningsrisk föreligger, vid uttalad njurinsufficiens och kraftig obesitas kan heparininfusion vara att föredra, se [Heparininfusion](#) nedan.

2.5.2 Intermediär lågrisk och lågrisk lungemboli

NOAK (förstahandsval)

- Rivaroxaban (Xarelto) 15 mg, 1 x2 i tre veckor, därefter 20 mg, 1 x1
- Apixaban (Eliquis) 5 mg, 2 x2 i en vecka; därefter 5 mg, 1 x2

Vid aktiv cancer, se Cancerassocierad trombos CAT)

Vid graviditet se [Venös tromboembolism och graviditet](#) nedan.

Lågmolekylärt heparin (LMH) + NOAK (alt. warfarin)

- Edoxaban (Lixiana) 60 mg x1, EFTER initial behandling med ett parenteralt antikoagulantia i minst 5 dagar
- Dabigatran (Pradaxa) 150 mg x2, EFTER initial behandling med ett parenteralt antikoagulantia i minst 5 dagar
- LMH: tinzaparin (Innohep) 175 E/kg/dygn eller dalteparin (Fragmin) 200 E/kg/dygn subkutant + warfarin tills terapeutiskt PK(INR) (2–3), dock minst 5 dagar

LMH

- tinzaparin (Innohep) 175E/kg, 1 x1 (kan vid behov delas upp i 2-dos, t.ex. vid hög blödningsrisk)
- dalteparin (Fragmin) 200E/kg, 1 x1 (kan vid behov delas upp i 2-dos, t.ex. vid hög blödningsrisk)
- enoxaparin (Klexane) 1,5 mg/kg, 1 x1 (kan vid behov delas upp i 2-dos, t.ex. vid hög blödningsrisk)

2.6 Omhändertagande och mobilisering

- Fri mobilisering utom vid uttalade symtom eller hemodynamisk påverkan då sängläge kan vara nödvändigt till en början.
- Fysisk aktivitet stimulerar naturlig fibrinolys. Sängläge minskar inte risken för nya embolier och bör vara så kortvarigt som möjligt.
- Paracetamol vid måttlig smärta. Vid svårare smärta kan opioider vara aktuella i initialskedet.

Vid pleuritretning kan tillägg av kortverkande NSAID vara av värde.

OBS! Tänk på blödningsrisken, överväg tillägg av protonpumpshämmare.

”Cancerscreening”

Ungefär 5% av alla patienter med oprovocerad DVT/LE visar sig ha en tidigare okänd bakomliggande cancersjukdom. Omfattande cancerscreening har i studier inte visat ge en förbättrad överlevnad. En allmän kroppslig undersökning samt rutinprovtagning (se nedan) bör göras. Säkerställ att patienten följer cancerscreeningprogram (mammografi, cellprover). Vid symtom görs mer riktad undersökning inklusive eventuella röntgenundersökningar.

Provtagning: Hb, SR, LPK, TPK, elstatus inkl. S-Calcium och S-Kreatinin, leverstatus, urinsticka om klinisk misstanke om njur- eller annan urinvägssjukdom, PSA hos män >50 år.

Vid misstanke om cancer överväg att inleda behandlingen med LMH.

Återbesök

1. Komplettera de riskfaktorer som saknas i journalen inför värdering av behandlingstid (hereditet, tidigare VTE, immobilisering, trauma/kirurgi, hormonbehandling, graviditet, övervikt, malignitet)
2. Värdera de laboratorieprover som togs vid insjuknandet.
3. Överväg koagulationsutredning för patienter yngre än 50 år, dock tidigast 8 veckor efter warfarin och 1–2 veckor efter NOAK utsatts (Antitrombin, Protein S, Protein C, APC-resistens, Protrombin-genmutation och screening för antifosfolipidantikroppar)

Se [Koagulationsutredning vid VTE](#), nedan.

4. Om beslut fattas att patienten ska behandlas tillsvidare, utremittera till primärvården. Om patienten ordinerats långtidsbehandling ska detta tydligt framgå och att omprövning utifrån aktuell recidivrisk och blödningsrisk ska ske med 1–2 års mellanrum. I samband med dessa återbesök tas Hb, TPK, krea och ALAT. Blodtryck kontrolleras. Läkemedelscompliance, problem med medicineringen och blödningskomplikationer efterfrågas. Lokal AK-mottagning ska informeras vid förlängning, avslut eller utremitering av Waranpatient.

Naturalförlopp LE

Cirka 50% av embolibördan brukar vara upplöst inom 1 månad. Efter 6 månader har ca 60–70% av patienterna inga kvarvarande lungembolier. Kvarvarande emboli har i en del studier visat sig öka risken för recidiv. Generellt rekommenderas det dock inte att man utreder patienterna för kvarvarande embolier för bedömningen av recidivrisk.

Vid kvarstående symtom efter den preliminära behandlingstiden överväg utredning avseende pulmonell hypertension (Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH)).

Behandlingstider

Varje patients behandlingstid ska omprövas individuellt efter 3–6 månaders behandling. Behandlingstiden avgörs framför allt av risken för recidiv kontra risken för blödning. Faktorer som kvarstående svår dyspne eller komorbiditeter bör också vägas in i bedömningen avseende behandlingstid. För detaljer se ovan för [Behandlingstider för venös tromboembolism](#).

Preliminära behandlingstider⁵

Starkt provocerande riskfaktor*	3–6 månader
Oprovocerad/svagt provocerad riskfaktor	6 månader–tills vidare
Recidiverande lungemboli (eller tidigare DVT)/Högerisk LE	Tills vidare

*Vid omfattande LE, även vid starkt provocerande faktor, behandla 6 månader och kontrollera så att patienten är återställd innan behandlingsavslut.

Långtidsbehandling ("tillsvidare") rekommenderas vid:

- Kvarstående riskfaktor t.ex. malignitet eller betydelsefull koagulationsdefekt. Se [Koagulationsutredning vid VTE](#), nedan.
- Överväg vid upprepade DVT/Lungemboli utan förklaring inom 10 års intervall. (Vid två DVT i eller distalt om v. *poplitea* med många års intervall och utan sequelae kan man överväga avstå från långtidsbehandling.)
- Överväg hos patienter som har en aktiv kronisk inflammatorisk sjukdom (t.ex. IBD eller reumatiska sjukdomar).

För patienter med LE:

- CTEPH (se separat avsnitt).
- Patienter som haft livshotande lungemboli.
- Överväg vid oprovocerad LE.
- Överväg hos patienter med svårare KOL eller hjärtsvikt.

Vid tillsvidarebehandling kan dosreduktion vid behandling med rivaroxaban (Xarelto) eller apixaban (Eliquis) övervägas hos patienter där recidivrisk inte är hög. Patienter med svår trombofili, genomgången instabil LE och/eller trombolys, upprepade oprovocerade proximala DVT/LE, pulmonell hypertension eller kraftig övervikt (vikt över 120 kg eller BMI över 40 kg/m²) bör inte dosreduceras.

Doser vid dosreduktion: rivaroxaban (Xarelto): 10 mg 1x1, apixaban (Eliquis): 2,5 mg 1x2.

⁵ Boutitie. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of VTE in recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. BMJ. 2011.

3 Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH)

Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH) är en sällsynt (2–4%) men allvarlig komplikation efter akut LE som inte bör missas. Trots adekvat antikoagulantibehandling är rekanalisering av lungkärlen ofullständig hos ca 25–50% av alla patienter med akut LE; de flesta av dessa patienter har dock ingen dyspné och fynden anses sakna klinisk relevans. Det vanligaste symtomet som bör väcka misstanke om CTEPH är kvarstående dyspné i efterförloppet av akut LE. När diagnosen CTEPH misstänks ska utredning initieras med UCG och lungscintigrafi (om möjligt SPECT i stället för planar lungscintigrafi). *OBS! För att ställa diagnosen bör det både finnas perfusionsdefekter samt förhöjt högerkammertryck.*

Vanligtvis ställs diagnosen CTEPH tidigast 6 månader efter DVT/LE-diagnos med optimal antikoagulantibehandling. Vid tydliga symtom eller försämring kan man överväga att initiera utredning redan 3 månader efter det akuta insjuknandet. I de fall där patienten har kvarstående ansträngningsdyspné, men där förhöjt högerkammertryck inte kan påvisas, rekommenderas värdering av funktionsnivå med hjälp av ergospirometri. I sällsynta fall kan det röra sig om kronisk tromboembolisk pulmonell sjukdom (CTEPD) med normala lungartärtryck i vila men klart förhöjda tryck vid ansträngning.

Hos patienter med hög klinisk sannolikhet/ökad risk för venös tromboembolism och oförklarlig dyspné samt förhöjt NTproBNP kan diagnosen CTEPH misstänkas. Utredning kan erbjudas även i frånvaro av en känd episod med akut DVT/LE, då dessa kan ha missats. Givetvis finns andra differentialdiagnoser som är vanligare.

Misstänkt CTEPH utreds på PAH-mottagningen Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Remissen bör innehålla följande:

- Anamnes (inkl. vikt och längd, särskilt fokus på hereditet, koagulationsrubbningar, recidiverande VTE-episoder, malignitet)
- Aktuell funktionsklass (NYHA eller beskrivning av symtomen)
- Aktuella blodprovssvar (el-status, blodstatus, leverstatus, NTproBNP)
- EKG (så aktuellt som möjligt), BT
- Svar på lungscintigrafi och UCG
- CT thorax (räcker oftast med den CT-undersökning som gjordes då man ställde diagnosen LE)
- Spirometri med CO-diff. samt statiska och dynamiska lungvolymer

Utredningen via PAH-teamet Sahlgrenska Universitetssjukhuset brukar innefatta CT thorax enligt s.k. kroniskt lungemboli-protokoll samt högersidig hjärkateterisering inklusive eventuell konventionell pulmonalis-angiografi. Efter genomförd utredning värderas patienter med CTEPH med avseende på kirurgiskt ingrepp, pulmonell endarterektomi (PEA) eller ballongangioplastik (BPA). I vissa fall kan även farmakologisk behandling erbjudas. Patient med CTEPH behandlas med antikoagulantia livslångt. Vid behov nås läkare på PAH-teamet via koordinatören på Hjärtmottagningen Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

4 Övriga trombosor

4.1 Muskelvenstrombos

Ultraljudsfynd hos patient med lokaliserad smärta i vaden vid belastning. Kan progrediera till DVT och ge lungembolier.

Symtom: Lokal värk/belastningssmärta.

Utlösande faktorer: Som DVT.

Behandling: Behandlas som DVT. Behandlingstid: 3 mån.

4.2 Tromboflebit med påvisad trombos (SVT)

Bakgrund: Tromboflebit i ytlig ven, på engelska: superficial vein thrombosis (SVT), drabbar *v. saphena magna* i 60–80% av fallen och *v. saphena parva* i 10–20%. I ca 80% föreligger varicer. Vid SVT risk för spridning till DVT. I ca 18% föreligger SVT och DVT samtidigt. Vid SVT är det därför viktigt att bedöma risken för samtidig DVT eller risk för progrediering till djupare vensystem.

Symtom: Långsträckt rodnad, ömhet, smärta utmed ytlig palperbar ven vanligen på benen. Inget blåmärke.

Utlösande faktorer:

- SVT i varikösa vener kan uppträda utan bakomliggande annan sjukdom.
- SVT i icke varikösa vener kan förekomma vid samtidig DVT eller venös insufficiens men är oftast sekundär till malignitet, venkateter, östrogenbehandling och kan ses vid Behçets sjukdom.
- Ökad prevalens vid samtidig koagulationsrubbnig och speciellt vid Protein C- och S-brist samt homozygoti för FV–Leiden mutation.
- Migrerande SVT i både ben och armar är malignitetstecken.

Risk för DVT: Varierar i olika studier från 0–30%. Ökad risk vid SVT på låret närmare ljumsken eller närmare knävecket.

Utredning: Om SVT nedom knät under 10 cm i utbredning, behöver ultraljud inte göras rutinmässigt såvida inte tecken på DVT föreligger. Vid SVT ovan knät, gör ultraljudsundersökning för att bestämma trombos omfattning och utesluta DVT. Undersökningen upprepas efter 1–3 veckor om dålig behandlingseffekt eller om benet svullnar. Också aktuellt vid armsvullnad och SVT på armen undantaget kort SVT i anslutning till perifer venkateter (PVK).

Behandling:

Vid enstaka SVT i varikösa kärl som är <10 cm lång eller kort SVT efter venös infart kan lokalbehandling med antiflogistika och ev. kompressionsstrumpa grad 1–2 nedom knänivå prövas.

Vid övriga SVT rekommenderas behandling med antikoagulantia:

- LMH (tinzaparin (Innohep) 175 E/kg/dygn, dalteparin (Fragmin) 200 E/kg/dygn eller enoxaparin (Klexane) 1,5 mg/kg/dygn i 5–10 dygn, följt av halverade doser i 4–8 veckor alternativt
- rivaroxaban (Xarelto) 10 mg x1 i 45 dagar.

I vissa situationer kan fulldos antikoagulantia krävas i upp till 3 månader. Exempel är: 1. SVT inom 3 cm från djupa systemet, framför allt om i *v. saphena magna* eller *v. saphena parva*. 2. SVT som växer trots profylaktisk behandling (OBS! Glöm inte malignitetsscreening) 3. Återfall i SVT efter avslut av antikoagulationsbehandling.

Vid diagnosticerad men ej behandlad malignitet görs individuell bedömning och vanligen ges förlängd behandling utöver 4–8 veckor. Dosökning kan då bli nödvändig.

Uppföljning: Majoriteten av okomplicerade SVT kan remitteras till primärvården för uppföljning, förslagsvis klinisk uppföljning inom 4 veckor. Vid komplicerad SVT, framför allt vid behov av fulldosbehandling, är det en fördel om patienten följs upp på trombostmottagning.

4.3 Armvenstrombos

Symtom: Ensidig arm-handsvullnad med ökad kärlteckning vid axelpartiet på bröstkorgen. Tyngdkänsla och ev. värk i armen – handen. Lungemboliförekomst hos upp till 30% av pat.

Utlösande faktor: Det vanligaste är att armvenstromboser är sekundära, relaterade till centrala venkatetrar av olika slag eller pacemaker Elektroder.

En andel av armvenstromboserna är primära såsom effort-trombos eller idiopatisk trombos. Effort-trombos (Paget-Schroetters syndrom) uppkommer i typfallet efter att patienten arbetat med den aktuella armen med någon form av repetitiva rörelser, oftast ovan huvudhöjd. Trombosen orsakas då av en svullnad och mekanisk påverkan av venen i thoraxaperturen.

Utredning: För diagnos används ultraljud. Fråga efter trombos i *v. subclavia*. Ibland är det svårt att visualisera *v. subclavia* med ultraljud. Vid tydligt kliniskt status och ultraljud utan påvisad trombos bör man komplettera med CT thorax med kontrast i kontralaterala armen. CT thorax är även av värde för att utesluta annan orsak till venkompression, exempelvis tumör. I övrigt utredning som vid DVT avseende malignitetsutredning och trombofiliutredning.

Behandling: Sedvanlig behandling med antikoagulation minst 3 månader. Primära armvenstromboser som omfattar trombos i *v. subclavia* kan bli aktuella för kärlkirurgisk behandling med lokal trombolys i akutskedet och sedan utredning och ställningstagande till operation för att minska trängsel i costoklavikularområdet. Vid oklarheter eller osäkerhet kan kärlkirurg kontaktas för diskussion.

Oavsett kärlkirurgisk behandling eller ej gäller minst 3 månaders behandlingstid med antikoagulation och patienten ska följas upp på trombostmottagning.

4.4 Trombos vid central venös infart

NOAK (FXa-hämmare) eller LMH i behandlingsdos. En icke-fungerande infart behöver avlägsnas efter någon veckas behandling med fulldos antikoagulantia. Om infarten behövs och fungerar, behöver den inte bytas eller avlägsnas under pågående antikoagulantibehandling. Behandlingsduration varierar beroende på trombosens utbredning. Minst 3 månaders behandling rekommenderas, men behandlingen bör pågå så länge infarten sitter kvar. Efter att infart har avlägsnats behålls antikoagulantia minst en vecka eller längre efter en individuell bedömning.

4.5 Retinalvenstrombos

Symtom: Ocklusion av central- eller grenven i retina ger akut synnedbättring (inträffar ej sällan nattetid). Lokala förändringar i ögat och i kärnbädden, speciellt på artärsidan, och därmed följande ischemi och svullnad, orsakar sekundär trombotisering av ögats vener. Patienter med retinalvenstrombos har oftast riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom som i första hand ska utredas och behandlas.

Utlösande faktorer: Hypertoni, glaucom, hyperviskositetssyndrom, leukemi, diabetes, kardiovaskulär sjukdom, polycytemi, anemi, vaskuliter.

Utredning: Kardiovaskulär sjukdom m.fl. enligt ovan. Koagulationsutredning är inte aktuellt eftersom det inte är samma riskfaktorer som för övrig VTE.

Behandling: Handläggs av ögonläkare. Ska ej behandlas med antikoagulantia. Antitrombotisk behandling enbart om det finns annan indikation!

4.6 Cerebral ventrombos/sinustrombos

Sinustrombos är en ovanlig men potentiellt mycket allvarlig venös trombossjukdom och såväl behandling som uppföljning får individualiseras. Vanligen drabbas kvinnor i arbetsför ålder, men förekommer i alla åldrar och även bland män. Handläggs alltid i samråd med, eller av neurolog.

Symtom: Symptombilden kan variera från isolerad mild huvudvärk till fokalneurologiska bortfallssymptom, epileptiskt anfall (ca 30% i akutskedet) inkl. status epileptikus, medvetandesänkning och koma. De flesta patienter har symptom talande för intrakraniell tryckstegring (huvudvärk hos fler än 90%, papillödem, illamående, horisontell diplopi till följd av abducensparens), med eller utan fokalneurologiska bortfall. Debut kan vara akut, subakut eller kronisk. Ofta ökar symtomen med tiden.

Diagnos: CT angiografi i venfas eller MR venografi har jämförbar sensibilitet och specificitet. Intracerebral blödning är vanligt förekommande (ca 30%).

Utlösande faktorer: Östrogen, östrogeninnehållande antikonceptiva medel eller annan östrogeninnehållande behandling, graviditet och postpartum, malignitet (ca 10%), koagulationsrubbing, inflammatorisk systemsjukdom, invasiv infektion i mellanöra eller tonsiller, trauma.

Utredning: Diagnos ställs genom radiologisk visualisering av cerebrala sinus och vener. Innan insättning av behandling bör koagulationsutredning utföras om det ej fördröjer behandlingen. Riktad malignitetsutredning kan övervägas.

Behandling: Alltid i samråd med eller av neurolog. Akut: heparindropp eller lågmolekylärt heparin. I stabilt skede: antikoagulantibehandling, i typfallet med dabigatran (Pradaxa) eller warfarin (Waran) 3-12 månader.

4.7 V. Jugularis trombos (halsvenstrombos)

Symtom: Ensidig svullnad på halsen

Diagnos: Ultraljud eventuellt kompletterat med CT övre thorax, (malignitet-utbredning)

Utlösande faktorer: Kan förekomma isolerat vid malignitet, tonsillit (Lemierres syndrom) och speciellt vänstersidig i samband med invitro fertilisering (IVF). Katetrar.

Behandling: Som vid DVT eller trombos vid centralvenös infart förutom behandling av eventuell grundsjukdom. Vid Lemierre, handläggning av eller i samråd med infektionsläkare.

4.8 V. Cava superior trombos

Symtom: Smygande utveckling av nedsatt kondition, andfåddhet, eventuellt hosta, bröstsmärtor, heshet och tilltagande arm-, hals- eller ansiktssvullnad pga. nedsatt venöst återflöde till hjärtat.

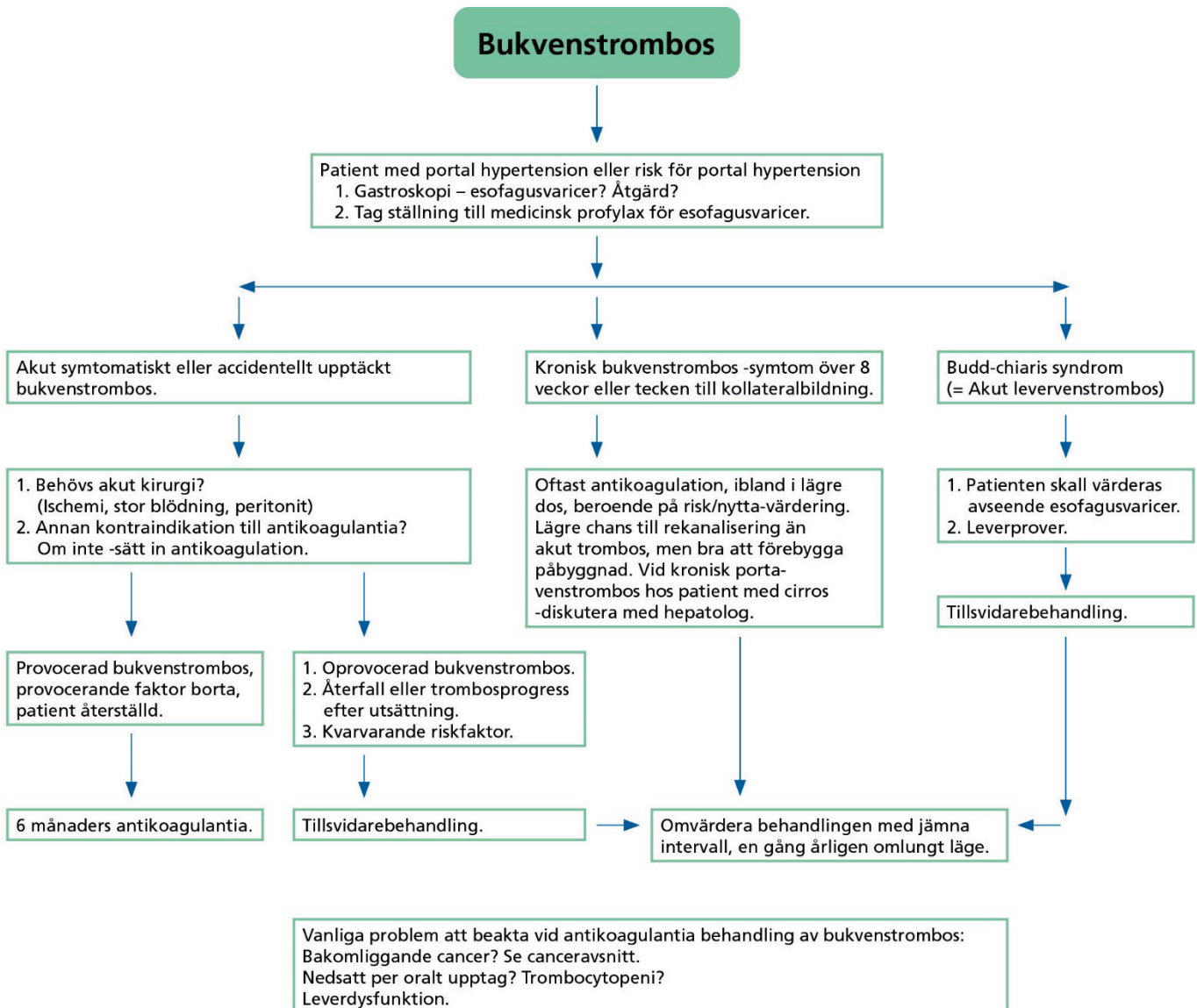
Diagnos: Ultraljud, CT.

Utlösande faktorer: Lungtumör (cancer eller lymfom) som komprimerar v. cava superior är vanligaste orsak. Pacemakerkabel eller CVK kan undantagsvis bidra till v. cava superior trombos.

Utredning: Cancerutredning.

Behandling: Kontakta ansvarig för cancerbehandlingen. Ställningstagande till stentinläggning via kärlkirurg. LMH eller ev. heparininfusion initialt tills tillståndet stabiliserats. LMH eller NOAK i samråd med behandlande onkolog.

4.9 Bukvenstromboser



V. cava inferior trombos

Nästan alltid malignitetsassocierad. Hereditär frånvaro av v.cava inferior med kollateraler (kan kompliceras med DVT i ungdomen).

Symtom: Vid komplett okklusion ses bilateral bensvullnad och svullnad och dilaterade vener i nedre bukväggen. Symtomen varierar beroende på om v. iliaca är engagerade eller ej. Om utbredning ovan njurvenor också njurfunktionsnedsättning och eventuellt leverstas "Budd Chiari syndrom" (se levervenstrombos).

Diagnos: CT-buk. Vid njurcancer kan också njurvenstrombos förekomma.

Behandling: LMH i akut skede och vid stabilt skede behandling som vid DVT ([se ovan](#)). Ev. kan vena cava-filter vara aktuellt men förutsätter att tromben är nedom njurvenernas inflöde. Temporära filter läggs in av interventionsradiolog på Sahlgrenska. [Se separat stycke om cavafilter](#).

Mesenterialvenstrombos

Symtom: Svåra kolikartade buksmärter, illamående, diarré, dålig aptit, Symtomen mer alarmerande än kliniska fynd! Kraftigt ödem i tarmväggen ger sekundär ischemi. Tarmnekros >20%. Hög mortalitet vid tarmischemi och vid utebliven eller sen operation.

Utlösande faktorer: Myeloproliferativ sjukdom (JAK2-mutation) levercirros, pankreatit, sepsis, divertikulit, bukkirurgi, p-piller, graviditet, malignitet. Koagulationsrubbnings som FV-Leiden (APC-resistens) och protrombingenmutation kan bidra.

Diagnos: CT-angio eller MR.

Behandling: Kirurgi med resektion av ischemisk tarm. Heparininfusion enligt schema för ökad blödningsrisk. LMH i tvådos (obs njurfunktion, dosreduktion?) peroral AK-behandling först vid normal tarmfunktion och normalt kostintag postoperativt. Antikoagulantibehandling ges primärt i 6 mån. Om bestående riskfaktorer långtidsbehandling.

Levervenstrombos (v. *hepatica*, Budd-Chiaris syndrom)

Trombotisering av leverven(er) och eventuellt *v.cava inferior*. Detta är ovanligare än portavens- och mesenterial-venstrombos.

Symtom: Buksmärta i övre delen av buken – ryggen, leverförstoring, ascites, feber. Leverenzym (transaminaser) förhöjda till skillnad från vid portavenstrombos.

Utlösande faktorer: Myeloproliferativ sjukdom (JAK2 mutation) 20–50 %, p-piller 30–60 %. Malignitet, inflammatorisk tarmsjukdom, infektioner i buken. Trombofilier kan bidra (koagulationsutredning vid VTE, se nedan).

Diagnos: Ultraljud eller CT med intravenös kontrast eller MR. OBS kontrollera portavensflödet samtidigt!

Behandling: Alla patienter ska antikoagulantibehandlas. LMH i vanlig DVT dos, ev. i tvådos (observera ev. dosreduktion vid njurfunktionsnedsättning) tills utredningen är klar. Peroral behandling med antikoagulantia först vid normal tarmfunktion och normalt kostintag, och efter att ev. esofagusvaricer åtgärdats. Antikoagulantibehandling ges som långtidsbehandling. Omprövning med 1–2 års intervall beroende på patientens allmäntillstånd. Övrig behandling enligt leverspecialist.

Portavenstrombos (PVT)

Trombotisering av intra- eller extrahepatiska *v.porta* (ev. även *v.v.lienalis/mesenterica superior*).

Symtom:

- Akut form: Progredierande buk-ryggsmärta, feber. Ingen defäns trots svåra smärta! Avklingar spontant, övergår ev. i kronisk form om ej diagnos.
- Kronisk form: Upptäcks vid utredning av ascites, esofagusvaricer, mjältförstoring. Anamnestiskt inte sällan en eller flera episoder med oklara buksmärta tidigare.

Utlösande faktorer: Ca 50 % har protrombotisk faktor som t.ex. myeloproliferativ sjukdom (JAK2 mutation), FV-Leiden (APC-resistens) eller protrombingenmutation. Levercirros, pankreatit, sepsis, divertikulit, bukkirurgi, malignitet kan bidra. ~ 40 % av kvinnorna har p-piller eller graviditet som bidragande riskfaktor.

Diagnos: CT, ultraljud.

Behandling: Vid akut PVT: LMH följt av peroral behandling med antikoagulantia när tillståndet är stabilt och patienten börjat äta. OBS! Ev. oesofagusvaricer ska åtgärdas innan peroral antikoagulantibehandling påbörjas. Om rekanalisering ses vid ultraljudskontroll efter 6 månader kan ev. behandlingen avslutas. Om bestående riskfaktorer finns ges långtidsbehandling. Kronisk PVT hos patient med levercirros behandlas oftast inte med antikoagulantia, men det finns undantag. Stäm av med hepatolog.

Njurvenstrombos

Symtom: Flanksmärta, mikroskopisk hematuri, hypertension, njursvikt. Kan också vara symptomlös.

Diagnos: Ultraljud, CT, MR.

Utlösande faktorer: Hos vuxna ofta malignitetsassocierad (njurcancer), men kan ses vid infektion, trauma, kirurgi, nefrotiskt syndrom och kogulationsrubbnig (spec. antifosfolipid-antikroppssyndrom).

Behandling: LMH, ev. följt av peroral antikoagulantia (individuell bedömning vid malignitet). Behandlingstid 3–6 månader eller längre beroende på utlösande faktorer.

V. Ovarica trombos

Symtom: Distala buksmärtor, kan likna appendicit, kan också vara symtomlös.

Diagnos: CT eller ultraljud samt gynekologisk undersökning

Utlösande faktor: Sectio men även vid vaginal förlossning, endometrit postpartum.

Behandling: LMH följt av peroral antikoagulantia. Risk för LE föreligger också vid denna form av VTE. Antibiotika vid endometrit. Behandlingstid minst 3 månader.

5 Cancerassocierad trombos (CAT)

5.1 Bakgrund

Epidemiologi:

Patienter med cancer har ökad risk för VTE. Trombos kan vara det första symtomet på en underliggande cancersjukdom då det hos ca 10% av patienter med VTE upptäcks en cancersjukdom inom 1-2 år. Cancerpatienter utvecklar oftare omfattande VTE samt trombos på ovanliga lokaler. CAT medför ökad dödlighet och CAT är tillsammans med infektion den vanligaste dödsorsaken efter cancerprogress. Se även ”Cancerscreening”.

Riskfaktorer:

- Patientrelaterade: övrig medicinsk komorbiditet, tidigare VTE, andra riskfaktorer för VTE.
- Cancerrelaterade: tumörtyp (pancreas och gastrointestinal cancer har mycket hög risk), lokalisation, utbredning, metastaser
- Behandlingsrelaterade: immobilisering, sjukhusvård, kirurgi, centrala venösa infarter, radioterapi, kemoterapi, hormonbehandling mm.

Diagnostik:

Se motsvarande avsnitt för VTE utan känd cancer. Klinisk sannolikhetsbedömning och D-dimer ej användbar, då få cancerpatienter kommer att kunna uteslutas från bilddiagnostik.

5.2 Behandling:

NOAK:

Perorala faktor Xa-hämmare utgör förstahandsval vid cancerassocierad VTE. Jämförelserna har gjorts mot LMH (dalteparin) och det saknas jämförande studier mellan olika NOAK. Resultaten visar på likvärdig effekt mellan NOAK och LMH. Edoxaban (Lixiana) och rivaroxaban (Xarelto) har visat en högre risk för blödning jämfört med dalteparin, särskilt vid cancer i övre GI-kanalen. Vissa internationella guidelines rekommenderar därför LMH eller apixaban (Eliquis) för behandling av CAT hos patienter med luminala GI-maligniteter⁶.

För dosering av respektive NOAK var god se [Fördjupad information om NOAK](#).

LMH:

Vid primär hjärntumör, hjärnmetastaser, esofagus- och ventrikeltumör eller akut leukemi är förstahandsval LMH.

Behandling med LMH rekommenderas vid samtidig cytostatikabehandling och risk för interaktioner med NOAK, vid dåligt allmäntillstånd, illamående och/eller kräkningar eller trombocytopeni $<50 \times 10^9/L$.

- Dalteparin (Fragmin) (enligt CLOT-studien): 200E/kg x 1 s.c. Efter 1 mån 150E/kg x 1.
- Tinzaparin (Innohep) (enligt CATCH-studien): 175E/kg x 1 sc. Ingen dosreduktion.

Warfarin:

Vid fynd av antifosfolipidantikroppar hos patient med CAT är warfarin förstahandspreparat om LMH inte anses vara lämplig eller vid recidiv av VTE trots adekvata LMH-doser (se nedan). Det samma gäller patienter med mekanisk hjärtklaffprotes och CAT.

Behandlingsduration minst 3–6 månader och så länge cancersjukdomen är aktiv. Med aktiv cancersjukdom avses kvarvarande tumörbörda eller när patienten har antitumoral behandling eller lokalt recidiverande eller metastaserande cancer.

⁶ National Comprehensive Cancer Network, NCCN, guidelines version 2 2021;2. Stevens et al. CHEST 2021.

Recidiv av venös trombos under pågående behandling med antikoagulantia

Patienter med cancer har större risk för recidiv vid VTE trots adekvat antikoagulantibehandling.

- Kontrollera följsamhet
- Uteslut interaktion med läkemedel som minskar behandlingseffekten (NOAK)
- Vid LMH-behandling kontrollera TPK och uteslut ev. HIT ([se avsnittet HIT](#))
- Ev. analys av antifosfolipidantikroppar (lupus antikroppar, kardiolipin antikroppar, beta-2-glykoprotein 1)
- Suboptimalt upptag, exempelvis vid kräkningar, diarré eller patient med GI-resektion.

Efter beaktande av ovanstående rekommenderas i första hand dosökning med 25% av LMH i tvådosförfarande, eller byte från NOAK till LMH i terapeutisk dos.

6 Läkemedel vid VTE

6.1 Fördjupad information om NOAK

OBS! Samtliga NOAK preparat nedan är inte studerade på gravida och ammande kvinnor. Samtliga NOAK preparat kan påverka koagulationsanalyser (t.ex. PK(INR), APTT mm).

6.1.1 Faktor Xa-hämmare

Faktor Xa hämmarna rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis) samt edoxaban (Lixiana) kan användas för behandling av DVT och lungemboli, respektive som sekundärprofylax mot VTE. Rivaroxaban (Xarelto) och apixaban (Eliquis) behöver inte initialt kombineras med LMH.

Rivaroxaban (Xarelto):

- 15 mg x2 under 3 veckor och därefter 20 mg x1. Dosreduktion vid eGFR 15–49 mL/min: 15 mg x2 i 3 veckor, därefter 15 mg x1. Preparatet ska ej användas vid eGFR <15 mL/min. Ingen dosjustering utifrån ålder eller vikt.
- Rivaroxaban är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C.
- Användning av rivaroxaban rekommenderad inte hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) eller HIV-proteashämmare, samt erytromycin, klaritromycin och dronedaron. Samtidig administrering av rivaroxaban och kraftiga CYP3A4-inducerare (rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört (*Hypericum perforatum*)) kan leda till reducerade plasmakoncentrationer av rivaroxaban och ska därför undvikas. Preparatet ska tas tillsammans med föda.

Apixaban (Eliquis):

- 10 mg x2 under 7 dagar och därefter 5 mg x2. Används med försiktighet vid eGFR <30 mL/min. Preparatet ska ej användas vid eGFR <15 mL/min. Ingen dosjustering utifrån ålder eller vikt på VTE indikation.
- Det kan användas med försiktighet till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A eller B).
- Användning av apixaban rekommenderas inte till patienter som samtidigt får systembehandling med kraftfulla hämmare av både CYP3A4 och P-glykoprotein (P-gp), som azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) och HIV-proteashämmare (kan ge ökad apixabankoncentration) och inte heller vid behandling med starka inducerare av CYP3A4 och P-gp (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och johannesört (vilka kan ge minskad apixabankoncentration)). Se FASS text för mer detaljer.

Edoxaban (Lixiana):

- Initial behandling med ett parenteralt antikoagulantia i minst 5 dagar. Därefter Lixiana 60 mg x1. Dosreduktion vid eGFR 15–50 mL/min, låg kroppsvikt ≤ 60 kg eller samtidig behandling med P-gp hämmare ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol: 30 mg x1.
- Rekommenderas ej vid terminal njursvikt (eGFR <15 mL/min eller dialys).
- Ska inte ges vid gravt nedsatt leverfunktion.
- Ingen dosjustering hos äldre och inte heller vid behandling med amiodaron, kinidin eller verapamin. Andra P-gp hämmare inklusive HIV-proteashämmare har inte studerats.

6.1.2 Trombinhämmare

Dabigatran (Pradaxa):

- Initial behandling med ett parenteralt antikoagulantia i minst 5 dagar. Därefter dabigatran 150 mg x2. Vid ålder >80 år eller samtidig verapamilbehandling ges 110 mg x2. Vid ålder 75–80 år, måttlig nedsatt njurfunktion (eGFR 30–50 mL/min), gastritproblem eller ökad blödningrisk kan dosreduktion (d.v.s. 110 mg x2) övervägas. Bör ej användas vid eGFR <30 mL/min. Patienter med vikt <50 kg ska övervakas noga.
- Samtidig behandling med P-gp hämmare ketokonazol, itrakonazol, dronedaron samt ciklosporin är kontraindicerad, med tacrolimus rekommenderas inte och försiktighet ska iakttas med verapamil, amiodaron, kinidin, klaritromycin och ticagrelor.
- Samtidig behandling med P-gp inducerare - t.ex. rifampicin, johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenytoin samt proteashämmare och digoxin rekommenderas ej.
- Preparatet ska tas tillsammans med föda.

6.1.3 NOAK Interaktioner

En av de stora fördelarna med NOAK jämfört med warfarin är den ökade effektiviteten och säkerhetsprofilen utan behov av tät monitorering av koagulationsprover. NOAK har ett relativt brett terapeutisk intervall. Hänsyn behöver dock tas i vissa situationer såsom njurfunktion, annan samsjuklighet, kroppsvikt (både hög och låg), blödningrisk, ålder och interaktioner med andra läkemedel.

Farmakokinetik

Transportören P-glykoprotein (P-gp), styr utsöndring av NOAK i tarm och njure, varför droger som hämmar denna transport kommer att medföra ökade plasmanivåer. Exempel på hämmare är verapamil, dronedaron, amiodaron, ranolazin och quinidin

Cytokrom P-450 isoenzymet 3A4 (CYP3A4) metaboliserar NOAK i levern där interaktioner med både hämmare och uppreglerare påverkar plasmakoncentrationen. (Exempelvis sänker rifampicin och karbamazepin plasmanivåer av NOAK)

Trombocythämmare/NSAID

Trombocythämmare ökar blödningrisken vid kombination med antikoagulation. Det finns dock indikationer för behandling med både preparatgrupperna (t.ex. akut koronart syndrom och förmaksflimmer). Även trippelbehandling kan behövas under en begränsad tid, var god se riktlinjer i kardiologiska dokument, exempelvis EHRA practical guide⁷. Långvarig NSAID behandling bör undvikas vid NOAK. Frikostighet med protonpumpshämmning vid anamnes på tidigare GI blödning och ASA/NSAID.

Handläggning av interaktion

Vid misstänkt läkemedelsinteraktion avgör behandlande läkare lämpligt behandlingsval, vid behov i samråd med koagulationskonsult. Rutinmässig monitorering av plasmakoncentrationer rekommenderas inte men kan tillämpas i enskilda fall. Byte till LMH, byte till läkemedel utan känd interaktion med NOAK, byte till annan peroral antikoagulation, dosjustering, uppehåll med NOAK eller särskild monitorering kan bli aktuella.

Många interaktioner är sparsamt studerade. Det finns en utförlig lista på i EHRAs dokument (se fotnot) och Janusmed interaktion och riskprofil tillhandahåller sökbar interaktionsregister.

⁷ Steffel et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021.

6.2 Heparininfusion

Handläggning vid start av heparininfusion (heparinstyrka 5 000 E/mL)

Blodprover (före behandling)

Hb, TPK, APTT, PK(INR), leverstatus, s-kreatinin.

Blodgruppering endast på ordination - bör finnas vid ökad blödningsrisk.

Bolusdos

Djup ventrombos <85 kg: 5000 E (1 mL) i.v. och ≥85 kg: 7500 E (1,5 mL) i.v.

Lungemboli: 7500 E (1,5 mL) i.v.

Massiv DVT/lungemboli – större bolus (100 E/kg).

Ökad blödningsrisk – 2500 E i.v. (undantag massiv lungemboli/DVT).

Vid misstänkt lungemboli ges bolus och infusion startas i väntan på att diagnosen fastställs.

Intravenös infusion

15000 E (3 mL) i 500 mL 0,9 % NaCl (spädd lösning för infusionslösning Heparin 30 E/mL).

Startas samtidigt med bolusdos.

Normal startinfusion Heparin 30 E/mL till dygnsdos 500 E/kg/24 timmar

Vikt (kg)	50	60	70	80	90	100	110
Infusionshastighet (mL/timme)	35	42	49	56	63	70	77
Dygnsdos (E/kg)	504	504	504	504	504	504	504

Reducerad startinfusion Heparin 30 E/mL till dygnsdos 400 E/kg/24 tim

Vikt (kg)	50	60	70	80	90	100	110
Infusionshastighet (mL/timme)	28	34	39	45	50	56	62
Dygnsdos (E/kg)	403	408	401	405	400	403	406

Första APTT tas efter 6 timmar

Fortsatt infusionstakt styrs utifrån APTT och med hjälp av åtgärdsschema enligt nedan, beroende på vald intensitet, mL/timme.

Tabellerna nedan gäller på Sahlgrenska Universitetssjukhuset och övriga sjukhus där laboratoriet använder APTT-reagens Aktin-FSL på Sysmex instrument från Siemens. APTT referensområde 24–32 s. Vid heparininfusion beställs helst p-APTT (OFH), som ger ett mer korrekt resultat. Analysen behöver utföras så snart som möjligt.

Tabell 1. Heparininfusion 30 E/mL till full intensitet, målvärde APTT 70-100 s

APTT (s)	Åtgärd	Nästa prov efter
<40	Ge ny bolusdos Heparin 5000 E/mL, 1 mL iv, öka därefter infusionstakten med 8 mL/timme	4 timmar
40–69	Öka infusionstakten med 5 mL/timme	6 timmar
70–100	Oförändrad infusionstakt	12 timmar
101–120	Minska infusionstakten med 5 mL/timme	6 timmar
121–150	Minska infusionstakten med 7 mL/timme	6 timmar
>150	Stäng av infusionen i 60 min, minska därefter infusionstakten med 7 mL/timme	4 timmar

Tabell 2. Heparininfusion 30 E/mL till reducerad intensitet, målvärde APTT 50–70 s

APTT (s)	Åtgärd	Nästa prov efter
<40	Ge ny bolusdos Heparin 5000 E/mL, 0,6 mL iv, öka därefter infusionstakten med 3 mL/timme	4 timmar
40–49	Öka infusionstakten med 2 mL/timme	6 timmar
50–70	Oförändrad infusionstakt	12 timmar
71–85	Minska infusionstakten med 2 mL/timme	6 timmar
86–100	Stäng av infusionen i 30 min, minska därefter infusionstakten med 3 mL/timme	6 timmar
101–150	Stäng av infusionen i 60 min, minska därefter infusionstakten med 5 mL/timme	4 timmar
>150	Stäng av infusionen i 60 min, minska därefter infusionstakten med 10 mL/timme	4 timmar

* Reducerad intensitet rekommenderas vid ökad blödningsbenägenhet.

Övergång från heparininfusion till LMH

- APTT inom och/eller under målvärde* (70–100 s alt. 50–70 s vid ökad blödningsrisk):
Stoppa droppet, ge LMH i fulldos omgående.
- APTT över målvärde* (70–100 s alt. 50–70 s vid ökad blödningsrisk):
Stoppa droppet, ge LMH i fulldos efter 1–2 timmar.

*Angivna målvärden förutsätter referensområde APTT 24–32 sekunder. Kontrollera med respektive lokalt laboratorium och lokala rutiner vid varje sjukhus.

6.3 Låg molekylärt heparin (LMH)

6.3.1 Doseringsanvisningar för LMH vid behandling av VTE

Normal njurfunktion

Normaldoser:

- dalteparin (Fragmin) 200 E/kg/dygn
- tinzaparin (Innohep) 175 E/kg/dygn
- enoxaparin (Klexane) 1,5 mg/kg en gång per dygn

Vid mycket utbredd trombos och påverkad patient kan LMH-dosen ökas några dygn tills tillståndet stabiliserats

- dalteparin (Fragmin) 125 E/kg x2
- tinzaparin (Innohep) 100 E/kg x2
- enoxaparin (Klexane) 1mg/kg x2

Därefter reduceras dosen till normaldoserna enligt ovan för respektive läkemedel.

Förfyllda sprutor för respektive LMH:

- dalteparin (Fragmin): 2 500, 5 000, 7 500, 10 000, 12 500, 15 000, 18 000 E
- tinzaparin (Innohep): 2 500, 3 500, 4 500, 8 000, 10 000, 12 000, 14 000, 16 000, 18 000 E
- enoxaparin (Klexane): 10 000 E/mL (=100 mg/ mL), 0,2 mL =20 mg, 0,4 mL =40 mg, 0,6 mL =60 mg, 0,8 mL=80 mg, 1,0 mL = 100 mg

Om vikt ≥ 100 kg kan dalteparin (Fragmin) och tinzaparin (Innohep) doseras efter vikt (200 E/kg resp. 175 E/kg) åtminstone upp till 160 kg enligt publicerade mindre studier.

LMH och nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion är risken låg för ackumulering av LMH vid korttidsbehandling (<7–8 dygn) som är aktuellt vid VTE innan warfarin (Waran)-behandling får full effekt och LMH kan ges i fulldos 2 dygn. Beräkna alltid eGFR enligt lokala rutiner. De flesta journalsystem ger idag ett beräknat relativt eGFR baserat på kreatininvärde eller cystatinC eller både och.

Beräkna alltid absolut eGFR utifrån det relativa eGFR som erhållits via journalsystemet vid avvikande kroppsform och hos:

- Underviktiga (BMI \leq 20)
- Kvinnor >75 år; män >80 år

Beräkningshjälp kan hittas på <https://janusmed.se/njurfunktion> eller www.eGFR.se.

Efter den initiala behandlingen hos en patient med nedsatt njurfunktion reduceras LMH dosen från dygn 3 enligt tabellen nedan. Administrera LMH 1 gång/dygn.

LMH	eGFR	Reduktion %
dalteparin (Fragmin)	\leq 30	30
enoxaparin (Klexane)	\leq 30	50*
tinzaparin (Innohep)	\leq 20	30

* Enligt FASS rek. enoxaparin (Klexane)-dos 1 mg/kg vid behandling av VTE och eGFR \leq 30.

6.3.2 fondaparinux (Arixtra)

- Vikt <50 kg: 5 mg x1
- Vikt 50-100 kg: 7,5 mg x1
- Vikt > 100 kg: 10 mg x1

Absolut kontraindikation vid eGFR \leq 30 mL/min. Fondaparinux (Arixtra) är effektmässigt likvärdigt med LMH men har halveringstid 17 timmar vid normal njurfunktion. På personer över 70 år finns risk för ackumulering och halveringstider >30 timmar. Vid tecken på nedsatt njurfunktion = kreatinin vid övre normalgräns hos äldre ska eGFR alltid beräknas.

Det finns ingen antidot till fondaparinux (Arixtra) vilket försvårar handläggning vid operation och blödning!

Ej utvärderat vid längre tids behandling än 5–10 dygn men kan ändå vara aktuellt vid heparin-inducerad trombocytopeni (HIT), se kapitel "[HIT typ 2 – heparininducerad trombocytopeni](#)" och LMH-allergi vid graviditet ([Allergi mot LMH vid graviditet](#)) men långtidsbehandling som ersättning för warfarin (Waran) bör ändå undvikas.

6.3.3 Provtagning anti-Xa-aktivitet (analys: Heparin LM (FXa),P-)

Riktvärden för bedömning av adekvat LMH-dos vid:

1. Fulldosbehandling

Omedelbar före injektion fastställer lägsta nivå under dygnet:

Rimlig anti-Xa-aktivitet: 0,2–0,6 kIE/L

Tre-fyra timmar efter injektion fastställer högsta nivån under dygnet:

Rimlig anti-Xa-aktivitet: 0,6–1,0 kIE/L

2. Profylaxbehandling

Omedelbart före injektion <0,1–0,3 kIE/L

Tre-fyra timmar efter injektion 0,3–0,5 kIE/L

Generella riktvärden

<0,1 kIE/L: Ingen mätbar LMH koncentration

>1,0 kIE/L: Reducera dosen något

>1,5 kIE/L: Avvakta 8–12 timmar innan nästa injektion och minska dygnsdosen

Kommentar:

LMH doseras efter vikt och anti-Xa-aktivitet behöver göras endast vid:

- Långtidsbehandling med LMH när njurfunktionen kan vara nedsatt, eGFR <30 mL/min
- Öväntade blödningskomplikationer
- LMH-behandling vid graviditet
- Recidiverande trombosor under långtidsbehandling med LMH
- Användning till pediatrika patienter

Citratrör, begär analysen P-Heparin LM (aFXa).

Resultatet anger hur många enheter av faktor Xa som inaktiveras av patientens plasma. Det är ett indirekt mått på hur väl antikoagulerad patienten är av LMH-behandlingen. Resultatet beror på LMH-dosens storlek, njurfunktionen och när provet tagits i förhållande till senaste LMH-injektionen.

OBS att patientens antitrombinnivå kan påverka resultatet. Anti-Xa-aktiviteten blir lägre än förväntat hos svårt sjuka patienter med antitrombinnivå $\leq 0,5$ kIE/L. De har också sämre effekt av LMH-behandlingen.

Bestämning av anti-Xa-aktivitet vid behandling med fondaparinux (Arixtra): Samma provtagningsförfarande som vid analys av anti-Xa-aktivitet för LMH men specifik kalibrering av metoden är nödvändig. Vid oklarheter kontakta laboratoriet för att se om metoden är tillgänglig eller ej.

6.3.4 LMH och sänkt trombocytantal

Vid sänkning av trombocytantalet under pågående behandling ska HIT (heparininducerad trombocytopeni) uteslutas. Se avsnitt [”HIT \(typ 2\)” – heparininducerad trombocytopeni](#), nedan.

Cytostatikainducerad trombocytopeni

Endast dalteparin (Fragmin) har rekommendationer i FASS. Generellt gäller att LMH kan ges i fulldos ned till TPK-antal $100 \times 10^9/L$. För dalteparin (Fragmin) föreslås därför reducerad dos med ca 20% vid normalvikt 70–90 kg och 25% vid vikt 60–70 kg om TPK 50–99 $\times 10^9/L$. Enligt FASS-texten rekommenderas uppehåll med dalteparin (Fragmin) vid cytostatikainducerad trombocytantalsänkning $<50 \times 10^9/L$.

Trombocytopeni och samtidig akut VTE

Undantag från rekommendationen i FASS-texten för dalteparin (Fragmin) måste göras i en klinisk situation med patient som insjuknat i VTE senaste månaden. Det kan då vara nödvändigt att ge LMH även vid TPK antal 20–50 $\times 10^9/L$ eftersom risken för progress av trombosen är större än blödningsrisken. Den dos som i första hand rekommenderas är då 50% av fulldos. Ge ej LMH vid TPK $<20 \times 10^9/L$.

För övriga LMH finns det inga specifika motsvarande rekommendationer för handläggning vid trombocytopeni annat än ”försiktighet”. I praktiken hanterar vi dock övriga LMH enligt samma riktlinjer.

6.4 Warfarinbehandling

6.4.1 Start och praktiskt genomförande av warfarin-behandling

Warfarin (Waran) och LMH-behandling startas vanligen samtidigt. Nytt PK(INR) prov tas dag 3 eller 4. Om provtagning inte kan göras inom denna tid kan behandlingen med warfarin (Waran) startas något eller några dygn senare. Patienten behandlas då enbart med LMH längre tid än vanligt och tillräckligt antal sprutor måste förskrivas. OBS! LMH och warfarin (Waran) måste ges parallellt i minst 5 dygn även om terapeutiskt PK(INR) uppnås tidigare.

Vid överkänslighet mot det blåa färgämnet i Waran kan istället Warfarin Orion 2,5 mg förskrivas. Tablettorna innehåller liksom Waran 2,5 mg warfarin men saknar färgämnet och är således vita.

Avvakta med warfarin (Waran)

- Om trombolys eller kirurgi planeras
- Vid stark malignitetsmisstanke eller aktiv malignitet
- Oklar anemi
- Planerad utredning med invasiv åtgärd t.ex. endoskopi med biopsi
- Mesenterialvenstrombos; påbörja inte warfarin (Waran) förrän magtarmfunktionen normaliserats och det inte längre anses föreligga risk för tarmlödning.

Kontraindikationer (delvis relativa) mot start av warfarin (Waran)-behandling

Diskutera gärna med erfaren kollega

- Dåligt eller oregelbundet matintag
- Dålig compliance
- Svårigheter med PK(INR)-kontroll
- Graviditet
- Demens (matintag? hjälp med medicinering?)
- Alkoholöverkonsumtion
- Uttalade balansproblem
- Minst fyra veckors uppehåll efter större blödning. Individuell bedömning i samråd med neurokirurg vid intrakraniell blödning.
- Dåligt kontrollerad hypertoni ($\geq 180/100$)
- Ockult magblödning
- Urinvägsblödning som inte är åtgärdbar
- Cytostatikabehandling (se avsnitt om cancerassocierad trombos)
- Duodenal switch bypass (Obesitas-op, har kort tunntarm och får K-vitamintillskott. Kan vara svårt att få stabil Waran/Warfarindos)

6.4.2 Dosering av warfarin (Waran)

Dosbehovet är genetiskt bestämt men påverkas också av ålder, vikt, levnadsvanor och läkemedelsinteraktioner. Dosbehovet hos en individ minskar 30–40 % med stigande ålder.

- Halveringstiden är individuell och varierar från 1,5– >5 dygn.
- Underhållsdosen varierar från 5–140 mg/vecka.
- Medelveckodos är 31,5 mg (45 mg i 30 årsåldern, 22 mg i 80 årsåldern)

Startdoser vid nyinställning av warfarin (Waran)

Ålder	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
15-60	10 mg = 4 tabl.	10 mg = 4 tabl.	7,5 mg = 3 tabl.	5 mg = 2 tabl
61-80	10 mg = 4 tabl.	7,5 mg = 3 tabl.	5 mg = 2 tabl.	2,5 mg = 1 tabl.
>80	7,5 mg = 3 tabl.	5 mg = 2 tabl.	2,5 mg = 1 tabl	2,5 mg = 1 tabl.

Ta gärna kontakt med respektive AK-mottagning för hjälp med dosering från dag 5 om patienten fortfarande är inneliggande då. Patienten remitteras vid utskrivning till respektive AK-mottagning för fortsatt handläggning och provtagning enligt lokal rutin.

Målvärde för behandling med warfarin (Waran)

Låg intensitet*: PK(INR) $2,1 \pm 0,3$

I undantagsfall vid ökad blödningsrisk eller hög ålder (> 85 år).

*lägre intensitet än PK(INR) 1,8 ger sämre skydd men ändå ökad blödningsrisk.

Normal intensitet: PK(INR) $2,4 \pm 0,4$

DVT/LE, förmaksflimmer, mekanisk aortklaff.

Hög intensitet: PK(INR) $3,0 \pm 0,5$

Mekanisk mitralklaff, två mekaniska klaffar, flera riskfaktorer (t.ex. mekanisk hjärtklaff + förmaksflimmer). VTE recidiv vid normal intensitet (om cancer – överväg LMH).

Faktorer som inverkar på warfarin (Waran)- (AVK-)behandling

- Dålig aptit p.g.a. sjukdom t.ex. depression, infektion, hjärtsvikt och minskad fysisk aktivitet ger ofta höga PK(INR) (mindre K-vitaminintag).
- Kost: Uppmuntra patienten att äta vanlig kost med grönsaker. Patienten bör inte undvika intag av höga doser K-vitamin. Regelbundet (högt) intag av K-vitamin underlättar inställningen av dosen warfarin (Waran). Viktigt att patienten meddelar AK-mottagningen om kosten läggs om, t.ex. start av speciell diet, övergång till vegetarisk kost, osv.
- Alkohol: Måttlig tillförsel kan ge högre PK(INR) men också lägre PK(INR) pga. enzyminduktion. Längre överkonsumtion ger vanligen ökad känslighet för AVK och högre PK(INR). Ett glas vin eller öl till maten är tillåtet men undvik starksprit pga. risk för erosioner i esofagus och ventrikel med blödningar som följd.

Höga PK(INR) utan blödning

Om patienten ska fortsätta med warfarin (Waran)

- PK(INR) >8,0: uppehåll 3–4 dagar, vid hög blödningsrisk eller dåligt matintag ges vitamin K (Konakion) 2 mg p.o./i.v.
- PK(INR) >6,0: uppehåll 2 dagar, vid hög blödningsrisk eller dåligt matintag kan vitamin K (Konakion) 2 mg p.o./i.v. övervägas.
- PK(INR) 4,0–6,0: uppehåll 1–2 dagar.
- PK(INR) 3,0–<4,0: ½ ordinarie dos (eller uppehåll 1 dag).

Om PK inte sjunker trots uppehåll i flera dagar ges vitamin K (Konakion) 2 mg p.o./i.v.

Bakomliggande orsak är oftast dåligt matintag.

Om patienten framöver inte ska fortsätta med warfarin (Waran)

- Ge 5–10 mg vitamin K (Konakion) p.o. eller i.v. och avsluta behandlingen med warfarin (Waran).

6.4.3 Interaktioner med warfarin (Waran) och läkemedel och naturläkemedel

Förutsätt att alla läkemedel kan interagera oberoende av FASS-text för warfarin (Waran) eller andra läkemedel. FASS-texten kan också vara inaktuell när det gäller interaktioner! Hör gärna med respektive AK-mottagning som oftast har erfarenhet av interaktioner.

Ökat behov av warfarin (Waran)	
<p>Antiepileptika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karbamazepin (Tegretol, Hermolepsin, Tremonil) • Fenobarbital (Fenemal) • Antibiotika • Kloxacillin (Ekvacillin) • Flukloxacillin (Heracillin) • Rifampicin (Rimactan, Rifadin) (ofta dubblad dos av warfarin (Waran)) • Cytostatika • Azatioprin (Imurel) 	<p>Lipidsänkare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kolestyramin (Questran) • K-vitamin • Vitamin K1 100 µg finns i flera vitaminpreparat. Ex. Vitamineral Kvinna och Vitamineral 50+). • Vitamin K2 finns i hälsokostpreparat mot benskörhet. Påverkan på warfarin (Waran)-dosen oklar. • Vitamin K3 Fytomenandion–Konaktion, antidot till warfarin (Waran).
Minskat behov av warfarin (Waran)	
<p>Antiepileptika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenytoin (Fenantoin, Lehydan, Epanutin) <p>Antibiotika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulfametoxazol + Trimetoprim • (Bactrim, Eusaprim) • Ciprofloxacin (Ciproxin) • Norfloxacin (Norfloxacin) • Erytromycin (Ery-Max, Abboticin) • Azitromycin (Azitromax) (ev. svag påverkan) • Klaritromycin (Clarithromycin, Klacid) (Nexium HP innehåller också Klacid) • Metronidazol (Flagyl) <p>Svampmedel (sänker behov av warfarin (Waran) med 50 % efter några dygn)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ketokonazol (Fungoral) • Flukonazol (Diflucan) • Itrakonazol (Sporamox) • Vorikonazol (Vfend) <p>Cytostatika/Cancermedel</p> <ul style="list-style-type: none"> • t.ex. toremifen (Fareston) <p>Antiarytmika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amiodarone (Cordarone) (långvarig effekt som kan kvarstå över 8 veckor efter avslutad behandling) 	<p>Värktabletter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol (Panodil, Alvedon, Curadon, Reliv) (vid dagligt intag >2–3g mer än 4–5 dygn) • Morfin och morfinderivat <p><i>NSAID – inte selektiva:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diklofenac (Voltaren) • Ibuprofen (Brufen, Ibumetin, Ipren) • Naproxen (Naprosyn, Pronaxen, Alpoxen) <p><i>NSAID – selektiva Cox2 hämmare:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celecoxib (Celebra) • Etoricoxib (Arcoxia) • Parecoxib (Dynastat) <p>Antidepressiva Alla SSRI/SNRI påverkar trombocytfunktion och en del kan öka PK(INR).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paroxetin (Seroxat) • Sertralin (Zoloft) • Escitalopram (Ciprallex) <p>Hostmedicin Cocillana-Etyfin Oklart – enstaka fallbeskrivningar</p> <p>Kortison Prednisolon dos över 15–20 mg ger förstärkt effekt av warfarin (Waran)</p>
Interaktioner med warfarin (Waran) och naturläkemedel	
Ofta ökat behov av warfarin (Waran)	Ofta minskat behov av warfarin (Waran)
Fiskolja/Omega 3 (+ blödningsbenägenhet p.g.a. trombocyt-påverkan), Grönt te, Havtorn, Johannesört (kontraindicerat!), Q10.	Dong Quai Ginseng Ginkgo Biloba

7 Kirurgi och antikoagulantibehandling

7.1 Kiriurgi vid behandling med warfarin (Waran) eller LMH

Akuta operationer vid behandling med warfarin (Waran)

Operationsstart inom 6 timmar och PK >2,0

- Vitamin K (Konakion) 10 mg i.v.
- Protrombinkomplexkoncentrat (PCC): Oplex eller Confidex 15 E/kg (avrunda till närmaste jämna 500 E) i så nära anslutning till operationsstart som möjligt. Maxdos för engångsdos är 3000 E. För information om dosering se tabell på [Internetmedicin](#) eller [Hemostas vid allvarlig blödning](#) (SSTHs hemsida)
- Bestäm PK(INR) 5–10 min efter avslutad injektion och ge ytterligare 500 E om PK(INR) inte är <1,5. Ingreppet kan inledas medan man väntar på PK(INR) svaret och kompletterande PCC ges när svaret kommit.
- Plasma 15–20 mL/kg endast om PCC ej går att få fram.

Subakuta operationer vid behandling med warfarin (Waran)

Operationsstart efter 6 timmar och PK(INR) ≥1,6

- Vitamin K (Konakion) 10 mg i.v. vilket har effekt efter 6–12 timmar, kontrollera PK(INR) någon timma före planerad operationsstart. Ge PCC (Oplex eller Confidex) enl. tabell nedan:

PK(INR)~ 1–2 h före planerad op. start	PCC	Plasma (för korrigerig) om PCC ej finns
<1,6	Inget PCC	Ingen plasma
1,6–2,0	10 E/kg	10–15 mL/kg
>2,0	15 E/kg	15–20 mL/kg

Operationsstart efter 24 timmar

(Om samtidig akut blödning se istället handläggning av blödningar vid behandling med warfarin (Waran)) i SSTHs guideline [Hemostas vid allvarlig blödning](#) eller på [Internetmedicin](#).

- Vitamin K (Konakion) 10 mg iv. Tag PK(INR) efter 24 timmar, ge ev. ytterligare 5–10 mg vitamin K (Konakion).

Tag PK(INR) 1–2 timmar preoperativt. Om PK(INR) då ≥1,6 komplettera med PCC eller plasma enligt tabellen ovan ”operationsstart efter 6 timmar”.

OBS! Det är inte korrekt att ge plasma kvällen före planerad operation (om patient inte blöder) istället för vitamin K (Konakion) på kvällen och PCC/plasma i nära anslutning till operationsstart. Vitamin K (Konakion) ska alltid ges vid reversering av warfarin (Waran)-behandling vid akuta operationer och allvarliga blödningar. LMH (låg molekylärt heparin) ges först vid stabil hemostas. Detta gäller också vid mekanisk hjärtklaff! LMH kan öka per- och postoperativ blödning och därmed risken för infektioner, transfusionskomplikationer, reoperationer och förlängd vårdtid.

Fortsatt handläggning

Kontrollera PK(INR) 2 gånger per dygn i minst 2 dygn postoperativt eller längre om patient inte kommer igång med att äta. Ge extra 2–5 mg vitamin K (Konaktion) v.b., förslagsvis 0,2–0,5 mL peroralt av den intravenösa (10 mg/mL) lösningen.

Elektiva ingrepp vid behandling med warfarin och LMH

Ansvarig för warfarinbehandlingen meddelas 3–4 veckor före operation vad som ska göras och önskat PK(INR). PK(INR)-kontroll minst en vecka före operationsdagen. AK-mottagningarna handlägger warfarin (Waran)- och LMH-behandling före operationen enligt riktlinjer. Fyra dygns uppehåll räcker för PK(INR) <1,5 utom vid warfarin (Waran)-dos <10 mg/vecka då uppehållet behöver vara 5–7 dygn Om LMH-behandling är indicerat startas denna efter 2 dygns uppehåll av warfarin (Waran). Operatören avgör längden på LMH behandling.

Fenprokumon (Marcoumar): Halveringstid >1 vecka. Kontakta alltid respektive AK-mottagning. Ej uppehåll med fenprokumon (Marcoumar). Patient behandlas med vitamin K (Konaktion) enligt särskilt schema.

Handläggning om PK(INR) inte är tillräckligt lågt dagen före elektiv operation

Ge 5 mg vitamin K (Konaktion) = 0,5 mL av injektionslösning 10 mg/mL peroralt eller i.v. Högre dos försvårar inställning av warfarin (Waran) postoperativt. Om PK(INR) är för högt på operationsdagen bör operationen skjutas upp.

Riskbedömning

Elektiv kirurgi ska om möjligt ej göras på patienter som fått mekanisk klaff eller haft tromboembolisk episod sista 3 månaderna. Uppehåll med warfarin (Waran) ska vara kortvarigt för att minska risken för tromboembolism.

LMH dosering i samband med elektiv operation

LMH dosen 12 timmar före ingrepp och 4–6 timmar efter ingrepp ska inte överstiga: dalteparin (Fragmin) 5000 E x1, tinzaparin (Innohep) 4500 E x1 eller enoxaparin (Klexane) 40 mg x 1. Vid högre dygnsdos än så bör den delas i 2 doser som ges med 12 timmars intervall. LMH ges inte på morgonen före ingreppet och ges tidigast 6 timmar postoperativt.

7.2 Ersättningsprofylax ("bridging") med LMH vid warfarinbehandling

Bridging är endast aktuellt till följande patientgrupper:

- Mekanisk klaffprotes
- Förmaksflimmer med stroke/TIA/systemisk embolism de senaste 12 veckorna eller venös tromboembolism de senaste 12 veckorna.
- Aktuell vänsterkammartromb (kolla senaste UCG).
- Avancerad koagulationsrubbing (Protein S eller C-brist, Antitrombinbrist, Lupus antikoagulant, homozygot APC-resistens eller homozygot protrombingensmutation)
- Tidigare trombos vid uppehåll i behandling med warfarin (Waran)

Patienter med CHADSVasc >5 kan i det individuella fallet övervägas för bridging.

Till patienter med mekanisk klaff, vänsterkammartrombos eller tromboembolism senaste 3 mån: Ge dalteparin (Fragmin) 10000E x1 (150 E/kg), tinzaparin (Innohep) 10000 E x1 (130 E/kg) eller enoxaparin (Klexane) 80 mg x1 (1,2 mg/kg). Om ökad blödningsrisk kan tvådos övervägas, t.ex. dalteparin (Fragmin) 5000 E x2. LMH behålls minst ett dygn efter att PK(INR) >1,8–2,0.

För övriga högriskpatienter och för de med återkommande tromboemboliska händelser bör individuell bedömning avseende bridging göras. I de flesta fall räcker enkel profylaxdos: dalteparin (Fragmin) 5000 E x1, tinzaparin (Innohep) 4500 E x1 alternativt enoxaparin (Klexane) 40 mg x1.

Lågriskpatienter, dvs. alla som inte är högrisk enligt ovan, behöver inte bridgas men postoperativ trombosprofylax är aktuellt om operationen är av den omfattningen att den kräver immobilisering med ökad risk för DVT och lungemboli. Warfarin (Waran) återinsätts när patienten kan äta och LMH behålls tills PK(INR) >1,8–2,0. Om bridging skulle bli aktuellt rekommenderas sedvanlig profylaxdos (dalteparin (Fragmin) 5000 E x1, tinzaparin (Innohep) 4500 E x1, enoxaparin (Klexane) 40 mg x1)

Postoperativ trombosprofylax

Behandlingen med LMH ges dagen före eller ca 6 tim. postoperativt (om fullgod hemostas). Detta handläggs av respektive vårdavdelning.

Postoperativ antikoagulation

Warfarin (Waran) startas igen operationsdagens kväll eller dagen efter om patienten kan äta. Patientens ordinarie underhållsdos ger vägledning, men ansvar för individuell anpassning, åligger medicinskt ansvarig läkare på enhet/vårdavdelning där patienten opereras. LMH ges postoperativt minst ett dygn efter att PK(INR) är >1,8–2,0.

Patienter som inte kan äta ges enbart LMH postoperativt. Warfarin (Waran) startas först när patienten äter normalkost.

Vid nedsatt njurfunktion (eGFR <30 mL/min) ska dosen LMH reduceras minst 25%. Om behandling ges mer än en vecka bör prov för anti-Xa-aktivitet tas (ev. är risken för ackumulering lägre med tinzaparin (Innohep) än övriga LMH).

Dosering av LMH vid PK(INR) <1,2 i mer än sju dygn

Högriskpatienter:

Dygnsdosen LMH ökas för högriskpatienter till vikthanpassad dygnsdos: 200 E/kg dalteparin (Fragmin), 175 E/kg tinzaparin (Innohep) eller 1,5 mg/kg Enoxaparin (Klexane) tills behandlingen med warfarin (Waran) startats och PK(INR) >1,8–2,0.

Lågriskpatienter:

Vid längre uppehåll med warfarin (Waran) rekommenderas även dessa patienter LMH i vikthanpassad dos enligt ovan tills warfarin (Waran)behandlingen startats och PK(INR) >1,8–2,0. För förmaksflimmerpatienter finns ingen evidens för behandling med LMH på indikationen strokeprofylax.

Fondaparinux (Arixtra) som trombosprofylax

Fondaparinux (Arixtra) (trombosprofylax inom ortopedi) har längre halveringstid än LMH och ska ges senast 24 timmar före ingrepp.

Warfarin (Waran) kan återstartas enligt samma rutin som vid LMH behandling, dvs. fondaparinux (Arixtra) ges 1 gång per dygn tills PK(INR) >1,8–2,0.

7.3 Handläggning av NOAK-behandling vid kirurgi

Akut kirurgi

Gör uppehåll med NOAK, notera senaste tablettintag och beräkna eGFR.

Ta blodstatus, blodgruppering, kreatinin, APTT, PK(INR), eventuellt indirekt koncentrationsbestämning av NOAK, om allvarlig blödning/överdosering se [Behandlingskomplikationer vid antikoagulation](#).

Undvik ryggbedövning. Vid behov kontakta koagulationsjour.

- Dabigatran (Pradaxa): Öveväg att ge specifik antidot idarucizumab (Praxbind) 5 g i.v. engångsdos se FASS eller rutindokument på respektive sjukhus
- Apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana) eller rivaroxaban (Xarelto): Överväg att ge Protrombinkomplexkoncentrat (PCC) - Ocplex eller Confidex
 - <15 timmar sedan senaste NOAK-dos ges 2000 E Ocplex eller Confidex
 - 15–24 timmar sedan senaste NOAK-dos ges 1500 E Ocplex eller Confidex
- Överväg sedvanliga åtgärder: (lokalthemostatiska åtgärder, fibrinogen, blodkomponenter, tranexamsyra)

Kommentar: Användning av specifik antidot för reversering av faktor Xa-hämmarna (indikation gäller för reversering av apixaban (Eliquis) och rivaroxaban (Xarelto), andexanet alfa (Ondexxya), rekommenderas inte. Diskutera alltid användning med koagulationsspecialist.

Elektiv kirurgi

Lågrisk/standardingrepp: Endoskopi med biopsi, prostata eller urinblåsebiopsi, pleuratappning, EMG, katarakt-op, ledpunktion, angiografi, större oralkirurgi, pacemakerimplantation, benmärgsbiopsi, EMG, CVK, tatuering.

Vid tandingrepp kan NOAK i de flesta fall behållas, se [RMR Tandvård vid behandling med antikoagulantia och/eller trombocythämmare](#).

Högriskingrepp: LP, spinalbedövning, epiduralkateter, dragning av epiduralkateter görs tidigast 18 h efter senaste NOAK-dos får ges tidigast 6 h efter kateterdragningen. lungvensisolering, VT-ablation, thoraxkirurgi, bukkirurgi, större ortopedisk kirurgi, leverbiopsi, TUR-P, njurbiopsi.

Tid från sista tablett till kirurgi:

- Låg/standardriskingrepp: 24 h
- Högriskingrepp eller njursvikt: 2 dygn
- Apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana), rivaroxaban (Xarelto): högrisk och eGFR 15–30: 3 dygn
- Dabigatran (Pradaxa) högrisk och eGFR 15–30: 4 dygn

7.4 Återinsättning av antikoagulantia efter kirurgi

- Mindre kirurgi: 6–8 timmar efter ingreppet eller nästa dag
- Standardrisk: 24–48h efter kirurgi.
- Högriskpatient/kirurgi: Överväg profylax med LMH postop. Återinsätt NOAK vid god hemostas
- Mindre kirurgi i områden som kan inspekteras/blodstillas lokalt, endoskopi utan biopsi kan göras utan dosminskning av NOAK men tidigast 18 h efter senaste NOAK-dos

Antikoagulantia och operatörens ansvar

Det åligger operatören att förvissa sig om att aktuellt PK(INR)-värde (vid warfarinbehandling), tidpunkt för senaste intag av NOAK och de LMH-doser som getts före operationsstart är rimliga med hänsyn till ingreppets omfattning. Om antikoagulationen bedöms för kraftig åligger det operatören att uppskjuta operationen tills åtgärder vidtagits för att säkra hemostasen.

Operatören ansvarar också för att antikoagulationen postoperativt är rimlig ur blödningsrisk-synpunkt.

7.5 Kirurgi efter venös tromboembolism

Elektiv kirurgi som medför uppehåll med warfarin (Waran) eller NOAK bör undvikas under de första 3 månaderna med undantag för cancerkirurgi där handläggningen måste individualiseras. Ersättningsprofylax med LMH som ges i denna situation blir alltid en kompromiss.

7.6 Peroral antikoagulantia och ECT

Elektrokonvulsiv behandling vid t.ex. depression kan genomföras utan ändring av dosen warfarin (Waran) under förutsättning att PK(INR) inte överstiger 3,0 enligt rekommendationer i guidelines från American Psychiatric Association 2001.

Det finns ingen större erfarenhet av handläggning av patienter som har både warfarin (Waran) och en eller flera trombocythämmare. Handläggningen får diskuteras från fall till fall med kardiolog/koagulationsspecialist. En dosjustering för warfarin (Waran) till PK(INR) $\leq 2,1$ kan vara rimlig åtgärd.

Det finns begränsad dokumentation kring ECT vid samtidig NOAK behandling. Några säkra rekommendationer kan inte ges i nuläget.

8 Prevention av VTE vid akut medicinsk sjukdom

Vid kirurgi är trombosprofylax etablerat men även vid inläggning av medicinska skäl finns en kraftig ökad risk för VTE. Risken för VTE kan minskas med insatt profylax men ökar risken för blödning och för att behandlingen ska vara kostnadseffektiv krävs hög incidens i den behandlade gruppen.

Padua Prediction Score kan vara ett hjälpmedel för riskstratifiering och att identifiera högriskpatienter men etablerade riktlinjer saknas.

Padua Prediction Score (PPS)

Hög risk	Aktiv cancer (metastaserad eller radio/kemoterapi <6 mån)	3
	Tidigare VTE (ej tromboflebit)	3
	Förväntad immobilisering >3 dygn (går endast till toaletten)	3
	Känd trombofili (antitrombinbrist, protein C eller S, faktor V Leiden, protrombin, antifosfolipidantikroppssyndrom)	3
Medelhög risk	Kirurgi eller signifikant trauma sista månaden	2
Låg risk	Ålder >70 år	1
	Hjärtsvikt eller respiratorisk svikt	1
	Hjärtinfarkt eller stroke	1
	Akut infektion eller aktiv reumatologisk sjukdom	1
	Obesitas (BMI \geq 30)	1
	Pågående systemisk hormonbehandling	1

Låg risk PPS <4; Hög risk PPS \geq 4

Graviditet utgör riskfaktor för VTE, läs mer under [Trombosprofylax under graviditet](#)
Stödstrumpor som VTE profylax har tveksam effekt, men kan vara ett alternativ eller komplement vid svullna ben eller kontraindikationer mot LMH.

Behandling

För patienter med hög risk rekommenderas LMH under vårdtiden. De flesta sjukhusassocierade VTE inträffar efter utskrivning, men förlängd profylax rekommenderas endast i individuella fall exv. under pågående rehabilitering.

Doser

- tinzaparin (Innohep) 4500 E s.c. x1
- dalteparin (Fragmin) 5000 E sc. x1
- enoxaparin (Klexane) 40 mg s.c. x1

För patienter med ökad blödningsrisk eller njursvikt gäller dosreduktion och särskilt ställningstagande till risken för VTE i förhållande till blödningsrisken.

Rivaroxaban (Xarelto) 10 mg x1 är godkänt för medicinsk profylax i USA, men ännu inte i Sverige.

9 Resor och venös tromboembolism

Första veckorna efter start av behandling

Flygresor undviks den första månaden efter diagnos av lungemboli eller utbredd DVT i arm/ben. Resor med andra färdmedel än flyg som medför stillasittande mer än 3 timmar ska undvikas första behandlingsveckan. Om det är absolut nödvändigt att företa en resa med flyg eller annat färdmedel med restid mer än 3 timmar under behandlingsvecka 1–2 rekommenderas NOAK alternativt LMH i fulldos framför warfarin (Waran) då PK(INR) kan variera initialt.

Profylax mot tromboembolism vid resor

Framför allt långa flygresor men även andra resor som leder till immobilisering i över 6 timmar ökar risken för symptomatisk VTE 2–4 gånger. Ju längre resa desto större risk. Risken kvarstår upp till två veckor. De flesta som ådrar sig VTE i samband med längre resor har en eller flera bakomliggande riskfaktorer. Aktiv malignitet, kirurgi (ffa. höft och knäplastik de senaste 6 veckorna), tidigare VTE, graviditet, hög ålder, östrogeninnehållande antikonception, övervikt och hereditär trombofili bidrar till en ökad risk.

De flesta resenärer behöver inte farmakologisk tromboprofylax. Rekommendationen är att röra på sig under resan, använda kompressionsstrumpor samt undvika dehydrering.

Vid resor som överstigen 6 timmar och tidigare VTE, alternativt individuellt vid flera uttalade riskfaktorer, rekommenderas rivaroxaban (Xarelto) 10 mg under tre dagars behandling med början på utresedagen. OBS! Ge inte NOAK till gravida eller ammande.

10 Blödningskomplikationer vid antikoagulantibehandling

10.1 Initial bedömning och behandling vid blödning

Gör tidigt en bedömning av om blödningen är allvarlig, reverserbar, pågående eller har avstannat.

Allvarlig blödning

- Pågående blödning som hotar ett vitalt organ, t.ex. hjärnan, halsen eller en muskel med hotande kompartmentsyndrom, eller medför transfusionsbehov över 10 E erythrocyt-koncentration per dygn (t.ex. trauma, retroperitoneal eller gastrointestinal blödning)
- Allvarlig blödning i samband med AK-behandling är sjukhusfall med hög prioritet.
- Blödningsstopp har företräde och AK-behandlingen ska reverseras oberoende av indikation.
- En allvarlig pågående blödning medför högre risk för allvarlig komplikation och mortalitet än för motsvarande tromboskomplikation p.g.a. reversering av antikoagulantia.
- Ge blodprodukter efter behov och enligt gängse rutin för allvarlig blödning.
- Använd alla övriga tillgängliga åtgärder för att få blödningsstopp (kompression, endovaskulära eller endoskopiska) eftersom det vanligen finns en blödningskälla.

Initial bedömning och behandling vid allvarlig blödning – se flödesschema.

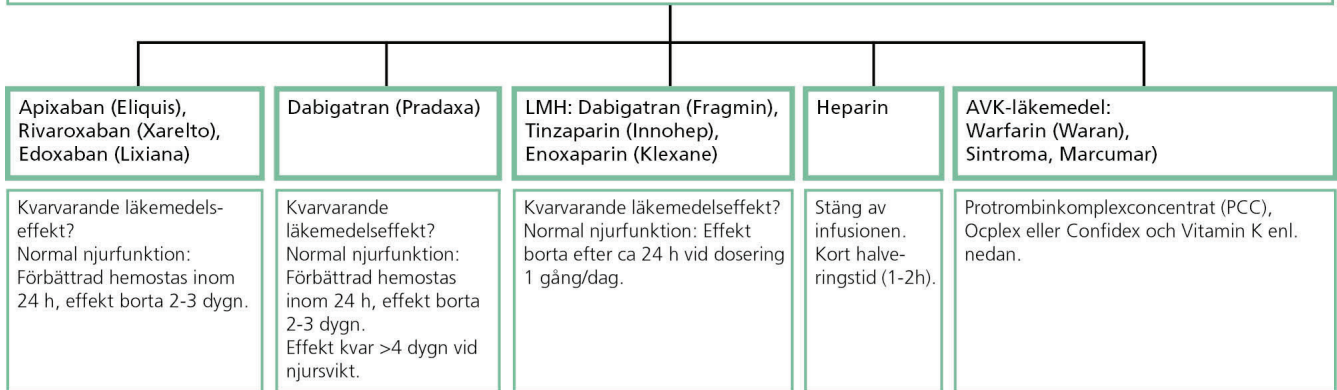
Se löpande text rörande:
1. Fondaparinux (Arixtra).
2. Fördjupad info om Protaminsulfat.

Allvarlig blödning vid pågående antikoagulantia
Koagulationsjour via växel n vb.

Följ riktlinjer "Hemostas vid allvarlig blödning" Avsnitt G. www.ssth.se
Infarter. vätska, blodprodukter, kirurgiska ingrepp etc.

Antikoagulantia: 1. Preparat? 2. Tid för senaste dos? 3. Överdos? 4. Lever/njursvikt (kan ge förhöjd koncentration)? 5. Andra lm som kan påverka hemostasen? (exv trombocythämmare) 6. Sätt ut antitrombotiska läkemedel.	Lab: Hb, TPK, APTT, PK (INR), fibrinogen, fritt Ca, krea. Blodgrupp, BAS-test. Specifika test: Dabigratan (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto) eller apixaban (Eliquis): Plasmakoncentration (indirekt). LMWH: Anti-Xa
--	--

1. Ge tranexamsyra (cyklokapron, Statraxen) 1g IV (ej vid urinvägsblödning, risk för koagel). Upprepa efter någon timma om fortsatt blödning.
2. Om möjligt – använd lokalt applicerad hemostatika (Spongostan, Tisseel, cyklokapron etc)



Tid från senaste dos NOAK	PCC (Ocplex®/Confidex®) dos	Kontroll
< 15 h	2000 E	Klinik -blödn. stopp?
15-24 h	1500 E	Klinik -blödn. stopp?

Idarucizumab(Praxbind) = specifik antidot. Momentan effekt. Vid överdos kan upprepade doser behövas, se text.

Dos: 5g. (2 ampuller om 2,5 g) Ge IV 5-10 min.

Om Praxbind ej finns, följ PCC-dosering för övriga NOAK.

Protaminsulfat:
Ge vid Fragmin/Innohep >100 E/kg inom 6h: Ge 5 ml=50mg IV.
Ej vid Klexane -dålig effekt.

Protamin-sulfat:
2,5-5ml= 25-50mg IV på 10 min. Ska sänka APTT.

Vikt	PK (INR) 1,6-1,9	PK (INR) 2-3	PK (INR) >3	Ge ytterligare om otillräcklig effekt	Konaktion 10mg/ml Mg
40-60	500 IE	1000 IE	1500 IE	500 IE	10
60-90	1000 IE	1500 IE	2000 IE	1000 IE	10
>90	1500 IE	2000 IE	2500 IE	1000 IE	10

PK (INR) kontroll efter 5-10 min efter inj + 6-8 h senare.

Initial bedömning och behandling vid mindre blödning

Allmänna råd:

- Överväg provtagning: Hb, TPK, elstatus inkl krea, leverstatus, PK(INR), APTT.
- Ge kortvarig behandling med tranexamsyra per os eller i.v. 10–20 mg/kg 1 x 3 så länge blödningen pågår. Undvik vid hematuri.
- Lokala hemostatiska åtgärder, Kompression, lokalt verkande hemostatika (Tisseel, Spongostan etc)
- Bakomliggande orsak till blödning? Tumör? Behov av uppehåll? Dosjustering?

10.2 Specifika råd för olika antikoagulantia

Diskutera med Koagulationsjour vid behov vid allvarlig blödning.

Reversering av anti-vitamin K-läkemedel vid blödning/överdos

Allvarlig blödning

Se flödesschema för reversering av anti-vitamin K (AVK)-läkemedel, så som warfarin (Waran), acenokumarol (Sintroma), fenprokumon (Marcoumar), vid allvarlig blödning. Ytterligare information:

- Doseringen i FASS syftar till målvärde PK(INR) <1,3–1,2 vilket kan medföra onödigt hög protrombinkomplexkoncentrat-(PCC)-dos och ökad trombosrisk.
- Om PCC inte kan uppbringas kan rekombinant faktor VIIa (NovoSeven) 30–40 ug/kg ges som alternativ. Sänker PK(INR) kortvarigt (ca 6 timmar)
- OBS! Vid misstanke om hjärnblödning, GCS (<15) och då datortomografi inte kan göras inom 1–1,5 timma startas reversering med PCC innan DT undersökningen men avvakta med vitamin K (Konaktion) tills blödning bekräftats. Om DT sedan inte visar blödning kan antikoagulation med LMH övervägas om PK(INR) är $\leq 1,8$ till patienter med hög trombosrisk vid uppehåll med antikoagulantibehandling.

Undantag: Avvakta med LMH vid skalltrauma då förnyad DT efter 4–6 timmar kan vara aktuellt för att utesluta kontusionsblödning.

- Starta aldrig lågmolekylärt heparin förrän blödningen är under kontroll och PK(INR) <2,0.

Mindre blödning

- Kontrollera PK(INR)
- Ge K-vitamin (Konaktion) 2–5 mg i.v. Full effekt efter 6–12 timmar. Undvik högre dos då effekten kan bli långvarig och påverka AVK-behandlingen i flera dygn.

Reversering vid kraftig överdos utan blödning

Vid misstänkt/känd överdosering kontakta Koagulationsjour för rådgivning. Följ PK(INR) och ge vitamin K (Konaktion) 10 mg när värdet överstiger 2,0. Följ sedan PK(INR) med 12–24 timmars intervall. Vid kraftig överdos eller intag av fenprokumon (Marcoumar) eller intag av rättgift kan extra Konaktion behöva ges i 1–3 veckor. Följ status och Hb med tanke på ev. blödning.

Reversering av heparin och LMH vid blödning/överdos

Diskutera med Koagulationsjour vid osäkerhet angående handläggning

Standardheparin vid allvarlig blödning

Se flödesschema.

- 5 mL Protaminsulfat neutraliserar 7000 IE: Räcker om ej intoxikation med samtidig pågående blödning.

Standard heparin vid mindre blödning

- Oftast räcker det att avbryta infusionen. Behandlingseffekten är borta efter 2–4 timmar.
- Försök minska, stoppa blödningen med lokala hemostatiska åtgärder.
- Vid slemhinneblödning (utom urinvägarna) ge tranexamsyra (Statraxen 100 mg/mL eller Cyklokapron) 10 mg/kg kroppsvikt i.v.
- Undvik Protaminsulfat. Överdoseringsmedför ökad blödningsrisk!

Se vidare [Protaminsulfat – för neutralisering av heparin/LMH](#)

LMH vid allvarlig blödning

Se flödesschema vid allvarlig blödning (hematemes, melena, hjärnblödning, rectushematom*) under behandling med LMH (dalteparin (Fragmin), tinzaparin (Innohep), enoxaparin (Klexane))

LMH vid mindre blödning

- Gör uppehåll med LHM. Kontrollera njurfunktion genom beräkning av eGFR samt Hb.
- Försök minska, stoppa blödningen med lokala hemostatiska åtgärder.
- Vid slemhinneblödning (utom urinvägarna) ge i.v. eller p.o. tranexamsyra (t.ex. Statraxen eller Cyklokapron) 1 g till vuxen.
- Undvik Protaminsulfat. Överdoseringsmedför ökad blödningsrisk!

Halveringstiden för LMH är ≤ 4 timmar varför behandlingseffekten vid normal njurfunktion till stor del är borta efter 24 timmar vid behandlingsdos som ges en gång per dygn.

Överdoserings utan blödning med LMH

LMH-doser i storlek 50 000–100 000 IE har getts av misstag eller tagits i intoxikationssyfte vid flera tillfällen. APTT är förlängt och anti-Xa -aktivitet upp till 5–6 kIE/L har uppmätts.

Behandling: Observation på sjukhus något till några dygn med övervakning avseende blödning, Hb och njurfunktion. Vid normal njurfunktion och ingen blödning kan patienten oftast gå hem efter 24 timmar. Undvik att ge protaminsulfat om patienten inte blöder.

Kontakta koagulationsjour vid osäkerhet angående handläggning

Protaminsulfat - för neutralisering av heparin/LMH

Protaminsulfat innehåller basiska peptidsulfater som bildar komplex med surt heparin (inkl LMH) utan antikoagulans effekt. För LMH neutraliseras anti-IIa (trombin)-aktivitet helt och anti Xa-aktivitet delvis. Således neutraliseras tinzaparin (Innohep) till ca 80 % och dalteparin (Fragmin) neutraliseras till 60% medan enoxaparin (Klexane) neutraliseras till mindre än 50% och fondaparinux (Arixtra) neutraliseras inte alls, vilket bör beaktas när Protaminbehandling övervägs. Effekten av protaminsulfat sätter in inom 10 min.

Indikation:

- Överdoserings och allvarlig blödning med heparin/LMH-behandling.
- Häva heparineffekt inför akut kirurgi.
- Neutralisera heparin i samband med hjärtlungmaskin-användning

11 Koagulationsutredning vid VTE

11.1 Analyser vid koagulationsutredning

Koagulationsutredning utförs för att fastställa om en patient med VTE har en ärftlig bakomliggande riskfaktor. I första hand utreds patienter <50 år och äldre endast om anmärkningsvärd hereditet eller svårbehandlad/ovanlig VTE i frånvaro av cancer.

Analyser för hereditära riskfaktorer:

- Protein C
- Protein S
- Antitrombin
- Faktor V-Leiden-mutation (FV-genotyp G1691A)
- Protrombingen-mutation (FII-genotyp G20210A)

Kommentar:

Antitrombin kontrolleras akut/subakut vid allvarlig/ovanlig VTE hos personer <50 år. Sänkt antitrombinnivå kan medföra heparinresistens och därmed behov av behandling med antitrombinkoncentrat utöver LMH/heparin för att uppnå effektiv behandling vid VTE.

Analyser för förvärvade riskfaktorer:

Fosfolipidantikroppar är en sammanfattande benämning för förekomst av lupusantikoagulans och/eller kardiolipin-antikroppar och/eller beta2 glycoprotein-1b antikroppar av IgG och/eller IgM typ. Dessa antikroppar är riktade mot protein som binder fosfolipider och därmed kan öka risken för arteriella och venösa trombosor.

Kontroll av fosfolipidantikroppar rekommenderas vid spontan APTT-förlängning, VTE vid SLE eller annan systemsjukdom och vid recidiverande trombosjukdom även hos äldre. En eventuell APTT förlängning vid förekomst av fosfolipidantikroppar ger inte ökad blödningsbenägenhet. Patienter kan ha antingen förekomst av lupusantikoagulans eller kardiolipin-antikroppar eller beta2-gp 1b-antikroppar eller alla tre. Provtagning i akutskede kan påverka analysresultatet varför första provet helst bör tas några veckor efter det akuta VTE insjuknandet. Ett positivt resultat ska bekräftas med prov taget efter tidigast 12 veckor för att definitiv diagnos ska kunna ställas. Tillfällig förekomst av fosfolipidantikroppar kan ses vid t.ex. infektioner.

11.2 Påverkan av antikoagulantia på analysresultat

Påverkan av NOAK

Dabigatran (Pradaxa), kan ge förhöjda antitrombin-resultat med analysmetod som är baserad på hämning av trombin (faktor IIa). Rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis) och edoxaban (Lixiana) kan ge förhöjda antitrombin-resultat med analysmetod baserad på hämning av faktor Xa.

NOAK interfererar med Lupus antikoagulans-diagnostik, DRVVT-test, som kan bli falskt positiv under pågående behandling. Vid tillsats av DOAK-stop, vilket leder till in vitro-neutralisering av antikoagulantiaeffekt, kan analysen utföras och bedömas. Begäran om DOAK-stop ska framgå på remissen (Remiss klinisk kemi 3a).

Påverkan av Waran (warfarin)

Resultaten för protein C och fritt protein S sänks vid behandling med vitamin K-antagonister.

Effekten kvarstår länge varför provtagning avseende protein S och protein C bör ske tidigast åtta veckor efter avslutad behandling med warfarin (Waran). Förekomst av lupusantikoagulans kan bedömas om PK(INR) $\leq 3,0$.

Påverkan av LMH

Profylaxdos av LMH påverkar inte resultaten för de hereditära riskfaktorerna och vanligen ej heller analys av lupusantikoagulans. Terapeutisk behandling med LMH kan ge sänkt antitrombinnivå. Lupus antikoagulans-diagnostik kan bedömas om anti-Xa-aktivitet $\leq 1,0$ kIE/L.

Provtagning för koagulationsutredning

Remiss: Klinisk kemi Remiss 3a koagulationsanalyser ([Klinisk kemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset](#))

Provtagning och provhantering: Se [Klinisk kemi, Remiss 3a, koagulationsanalyser](#) sidan 2.

11.3 Handläggning vid påvisad koagulationsrubbning

APC-resistens (Faktor V-Leiden mutation) av heterozygot typ finns hos 5–10% i populationen och hos 25–30% med VTE. Kliniken väger in när det gäller beslut om behandlingstid med antikoagulantia i fall av heterozygot FV-Leiden mutation och protrombingenmutation. Heterozygot FV-Leiden-mutation har i de flesta studierna inte visat ökad recidivrisk efter förstagångs DVT. Undantag finns dock och klinisk erfarenhet visar att det finns individuella skillnader. Vid antitrombinbrist eller dubbla defekter t.ex. FV- Leiden mutation och Protein C-brist eller homozygot FV-Leiden-mutation, kan långtids antikoagulantibehandling övervägas redan efter första VTE episoden.

Antitrombin, protein S- och C-brist förekommer hos $<0.5\%$ av normalbefolkningen. Trombospatienter med dessa defekter bör diskuteras med läkare vid Koagulationscentrum. Behandlingstiden med antikoagulantia behöver ofta individualiseras med hänsyn till: typ av defekt(er), trombos, trombosförekomst i familjen och patientens preferenser. Släktutredning vid protein S- och C-brist samt antitrombinbrist utförs vid Koagulationscentrum.

Patienter med hereditära defekter ska ges adekvat trombosprofylax i risksituationer t.ex. kirurgi med LMH i $\frac{1}{2}$ behandlingsdos dvs. dalteparin (Fragmin) 100 E/kg, tinzaparin (Innohep) 90 E/kg, enoxaparin (Klexane) 0,75 mg/kg som ges s.c. en gång dagligen.

Gravida med någon typ av koagulationsrubbning handläggs enligt Hem Args riktlinjer via respektive mödravårdscentral. Se också Graviditetsdelen av detta vårdprogram: [Riskbedömning av VTE risk under graviditet och puerperium](#).

12 Tranexamsyra vid behandling med antikoagulantia

Tranexamsyra (Strataxen, Cyklokapron, Pilexam m.fl.) hämmar fibrinolysen genom att förhindra plasminogens omvandling till plasmin. Tranexamsyra bör därför undvikas den första månaden efter större tromboemboli utom vid allvarlig blödning.

Indikationer och dosering av tranexamsyra vid antikoagulantibehandling

Generell behandling:

- Stor blodförlust vid menstruation: Ge 2–3 tabletter (=1–1,5 g) 3–4 gånger dagligen i 3–4 dagar när menstruationen är som rikligast. Gäller oberoende av indikation för behandling med antikoagulantia.
- Per – postoperativt: 1–2 doser för att minska blödningsbenägenhet.

Lokalbehandling:

Lokalbehandling med tranexamsyra är effektivare än generell behandling i munhålan och nässlemhinnan.

- 10 mL tranexamsyra (100 mg/mL) ospädd eller spädd med 10 mL NaCl 0,9 g/L eller vatten. Används lokalt på slemhinnor, munhålan, näsan och operationssår.
- Brustablett tranexamsyra 1g löses i 20 mL eller tablett 500 mg (t.ex. receptfria CykloF) löses i 10 mL ljummet vatten, som läggs på kompresser som placeras på området för blödning.

Lösningen kan också användas för munsköljning efter tandingrepp. Lösningen kvarhålls i munnen några minuter och spottas sedan ut. Upprepas 4–6 gånger/dygn tills läkning dvs. upp till 10 dagar efter tandutdragning. Med tranexamsyrasköljning kan mindre tandingrepp göras vid PK(INR) 2,5 och vid behandling med NOAK under förutsättning av att patienten har normal njurfunktion. Detta gäller också tandstensborttagning. Ge patienten skriftlig information.

Dosreduktion: Vid njursvikt se FASS.

Kontraindikationer

Tranexamsyra rekommendera inte vid blödning från urinvägar pga. risk för koagelbildning.

Vid disseminerad intravasal koagulation och vid mikrotrombotiska syndrom kan tranexamsyra minska upplösning av fibrin i mikrocirkulationen och därmed öka risken för organsvikt.

13 HIT (typ 2) – heparininducerad trombocytopeni

Klinik

1. Oväntad sänkning av trombocytantal med <50 % från utgångsvärde hos heparin/LMH-behandlad patient
2. Ingen annan förklaring till trombocytantalssänkning och påbyggnad av befintlig trombos eller ny arteriell eller venös trombos trots antikoagulantibehandling med heparin/LMH innebär stark HIT misstanke.
3. Vanligen har heparin/LMH behandling pågått minst 5–10 dygn.
4. Trombocytantalssänkning kan komma tidigare om patienten behandlats med LMH/heparin det närmaste året.

Orsak

Trombocyterna aktiveras av antikroppar av IgG typ som bildar komplex med trombocyterna och heparin. Aktiveringen av trombocyterna bidrar till tromboskomplikationerna.

Diagnos

1. Klinik och laboratorieresultat sammanvägs, kontakt med Koagulationsjour rekommenderas.
2. Remiss 3b klinisk kemi ska användas och de kliniska frågorna på remissen måste besvaras eftersom de är underlag för val av analyser och tolkning.
3. Laboratoriet använder immunologiska och funktionella HIT analyser, men enbart laboratorieresultat räcker inte som underlag för diagnos.
4. Resultat av de specifika analyserna och sannolikhetsbedömningen från svaren på remissens frågor är nödvändiga för slutlig värdering som görs av koagulationsspecialist på Koagulationscentrum Sahlgrenska.

Byte av antikoagulantibehandling vid HIT

LMH/heparinbehandlingen avslutas omedelbart och ersätts snabbt med något av nedanstående läkemedel. Livshotande venösa/arteriella tromboser kan annars uppträda. Behandlingen (nedan) fortsätter till trombocyttalet normaliserats. Därefter skydd mot återfall i trombos med tex NOAK eller warfarin (Waran).

Läkemedel med godkänd indikation vid HIT (för gravida se särskilt avsnitt):

- argatroban (Novastan) i.v. trombinhämmare som har HIT som indikation. Elimination via levern. Behandlingen styrs med APTT-kontroller (se FASS för handhavande).
- danaparoid (Orgaran) i.v (se FASS för handhavande). Monitorering vid nedsatt njurfunktion. Leveranstiden kan vara 2 dygn. Låg risk för korsreaktion.

Övriga läkemedel som kan övervägas men där godkänd indikation saknas:

- fondaparinux (Arixtra) faktor Xa-hämmare ges s.c. HIT är ej godkänd indikation men har använts. Mycket låg risk för korsreaktion. Vid normal njurfunktion (eGFR >50 mL/min.) rekommenderas följande dygnsdoser: kroppsvikt 40–50 kg 5 mg; kroppsvikt 51–100 kg 7,5 mg; och kroppsvikt >100 kg 10 mg. Vid nedsatt njurfunktion 2,5 mg x 1 och anti Xa-kontroll.
- bivaluridin (Bivaluridin) i.v. trombinhämmare, ej godkänd indikation men har använts då Novastan inte fanns tillgängligt. Infusionsdos: 0,15–0,2 mg/kg/h i.v. Monitorering: APTT, mål ~2 ggr övre referensvärdet. Ges ej vid nedsatt njurfunktion se FASS.
- dabigatran (Pradaxa) peroral trombinhämmare. Ingen klinisk erfarenhet men möjlig behandling. Diskutera med koagulationsspecialist (Koagulationscentrum Sahlgrenska)

rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis) eller edoxaban (Lixiana) perorala FXa-hämmare. Ingen klinisk erfarenhet men möjlig behandling. Diskutera med koagulationsspecialist (Koagulationscentrum Sahlgrenska).

14 Östrogenbehandling och venös tromboembolism

Östrogeninnehållande antikonception

Under antikoagulantibehandling

P-piller behöver inte sättas ut akut vid venös tromboembolism (VTE) utan kan fortsättas i samband med antikoagulantibehandling. Byte till annat preventivmedel som inte innehåller östrogen planeras.

Efter avslutad antikoagulantibehandling

Kvinnor med VTE med eller utan hereditär koagulationsdefekt eller första grads släkting med VTE eller massiv hereditet för VTE ska inte använda p-piller, vaginala ringar eller plåster av kombinationstyp efter avslutad antikoagulantibehandling. Dessa ökar risken för insjuknande i venös trombos 2–3 gånger. De p-piller som kommit de senaste åren medför högre risk än de tidigare som innehåller levonorgestrel, norgestimant eller noretisteron.

Rökning ökar risk för DVT och stroke vid p-pilleranvändning.

P-medel som innehåller enbart låg gestagens (t.ex. Mini-Pe, Exlutena, Follistrel, NorLevo, Postinor, Cerazette), implantat (Norplant, Implanon) och hormonspiral (Mirena, Jaydess och Kyleena) kan användas av kvinnor som haft venös trombosjukdom. Högdos gestagener ex. Depo-Provera ges inte.

Östrogen i menopaus

Trombosrisken är ökad 2 gånger även vid östrogensubstitution i klimakteriet med eller utan gestagen. Kvinnor med anamnes på tidigare venös tromboembolisk sjukdom ges östrogen endast på stark indikation och i samråd med specialintresserad gynekolog. I dessa fall rekommenderas transdermal östrogenbehandling. Kvinnor med VTE ska utredas för att utesluta hereditär eller förvärvad trombofili inför östrogensubstitution.

Östrogen till ooforekterade kvinnor med VTE

Handläggs tillsammans med specialist på substitutionsbehandling. I första hand övervägs transdermal östrogenbehandling kombinerad med gestagentillägg med 3–4 månaders intervall.

15 Venös tromboembolism och graviditet

OBS! Dessa patienter sköts tillsammans med obstetriker

15.1 Diagnostik av VTE vid graviditet

15.1.1 Diagnostiska metoder och riskbedömning

I allmänhet ska nytta överväga risker vid undersökning av gravid kvinna, akut tromboembolism är skäl till undersökning som överväger risker för mor och foster vid undersökning. Moderns hälsa prioriteras alltid framför fostrets. Graviditet ska tydligt framgå på remiss.

Diagnostik med röntgen eller nuklearmedicinska metoder innefattar joniserande strålning och ger upphov till stråldos mot moder och foster. Inga studier talar för att fetala stråldoser mindre än 100 mGy leder till kliniskt relevanta skadliga effekter på fostret medan stråldoser över tröskel-dosen på 100 mGy kan leda till missfall, missbildningar, mikrocefali, intrauterin tillväxthämning och mental retardation. Den skadliga effekten varierar med graviditetslängd och störst risk föreligger under graviditetsvecka 8–17. Missbildningar kan främst uppstå under organogenesen (graviditetsvecka 2–12) och skadliga effekter i centrala nervsystemet kan främst uppstå under graviditetsvecka 8–25.

Den fetala stråldosen vid bildiagnostik är generellt betydligt lägre än tröskeldos på 100 mGy (se tabell nedan) och endast vid ytterst få undersökningar eller vid flera upprepade undersökningar kan stråldosen möjligen nå fosterskadliga nivåer.

Undersökningar som innebär direktbestrålning av fostret bör skjutas upp om inte akut indikation föreligger p.g.a. riskökning för senare cancerutveckling hos fostret/barnet. Foster anses ha ungefär samma carcinogena risk som barn gällande strålning. Moderns hälsa prioriteras alltid framför fostrets och berättigade undersökningar ska genomföras. Vid frågor kring fosterdoser och risker kan sjukhusfysiker på aktuellt sjukhus kontaktas.

Undersökningar som alltid kan göras utan risk för fostret

- Lungperfusionsscintigrafi och njurscintigrafi
- Ultraljud
- Alla röntgenundersökningar (konventionell röntgen, datortomografi (DT) samt intervention) där fostret inte direktbestrålas

Undersökningar efter överväganden och som inte kan skjutas upp post partum

- DT, direktbestrålande undersökningar avseende akuta frågeställningar i buk, bäcken, ländrygg
- Magnetkameraundersökning (MR)
- Interventioner i bukregionen under genomlysning utförs endast då stark indikation föreligger, då den fetala stråldosen är beroende av genomlysningstiden med risk att tröskeldos överskrids
- Övriga nuklearmedicinska undersökningar, utöver lung- och njurscintigrafi utförs i samråd med Klinisk fysiologi

Strålningsrisker för foster och moder med olika undersökningar

Det finns inga påvisade teratogena eller mutagena effekter av vare sig jod- eller gadolinium-kontrastmedel (MR) men erfarenheterna är begränsade. Medel ur kategori B1 (FASS) används. Risk finns för påverkan på fostrets eller moderns thyroideafunction vid jodkontrast. Kvinnor som genomgått jodkontrastundersökning kan erbjudas kontroll av TSH en månad efter undersökning (mycket liten risk). Jodkontrastmedel som engångsdos till gravida antas påverka fostrets tyroidea endast temporärt om moderns njurfunktion är normal. Alla nyfödda kontrolleras avseende TSH via PKU testet under första levnadsveckan med undantag för prematura som bör kontrolleras efter ytterligare en vecka.

Tabell. Stråldoser mot fostret. Medianvärden (1:a kvartil, 3:e kvartil) av beräknade fosterdoser med tillhörande riskbedömning från röntgenundersökningar från gravida patienter i olika trimestrar på SU. Information för vårdpersonal (från M Hultenmo/SU)

Undersökning	Fosterdos (mGy) Median (1:a kvartil, 3:e kvartil)	Risk för fosterskador*
DT Buk DT Buk/bäcken DT Urografi	13 (10, 17)	Obetydlig risk vid enstaka undersökning
DT BÖS DT Stenöversikt DT Njursten	6 (5, 8)	Obetydlig risk
DT Bäckmätning med Sn-filter	0,4 (0,3, 0,4)	Obetydlig risk
DT Bäckmätning utan Sn-filter	0,9 (0,9,1,0)	Obetydlig risk

Amning i samband med bilddiagnostik

Amning kan fortsätta efter röntgenundersökning, oavsett om jod-eller gadolinumkontrastmedel använts, eftersom försumbar mängd passerar till modersmjölken.

- MR: Gadolinium-kontrast anses ofarligt vid amning och administration av detta bör inte föranleda amningsuppehåll
- DT och intervention: Jodkontrast anses ofarligt vid amning och administration av detta bör inte föranleda amningsuppehåll.
- Nuklearmedicinska undersökningar (ex. lungscint): Radioaktiva partiklar utsöndras i bröstmjolk. Därför bör dessa undersökningar leda till amningsuppehåll. Uppehållet varierar med typ av undersökning och rutinen hos Klinisk fysiologi ska i dessa fall följas.

15.1.2 DVT diagnostik under graviditet

Misstänkt venös tromboembolism (VTE) måste alltid verifieras med objektiv metod.

Vänstersidiga bentromboser dominerar under graviditet. Proximala tromboser, som bildas i bäckenvenor och sedan progredierar distalt, är vanligare hos gravida än icke-gravida och vanligare under sista hälften av graviditeten. Svullet vänsterben hos gravid ska alltid inge misstanke om bäckenvenstrombos.

Lungembolier (LE) är vanligast post partum, där vanligaste symptomen är dyspné, hosta och bröstsmärtor.

D-dimer är normalt förhöjt under graviditet och kan INTE användas för diagnostik under graviditet och 8 veckor post partum då det kvarstår fortsatt förhöjt. Normalt D-dimer (mindre än 0,5 mg/L) kan med stor sannolikhet utesluta VTE vid låg misstanke.

DVT diagnostik vid graviditet, metoder för undersökning av olika kärl

Se nedanstående tabell. Generellt kan ultraljud användas nedom bäckenvenor och MRI för misstänkta trombosor ovan inguinalligamentet i buken.

Ultraljud 1:a hand	MR 1:a hand*
v femoralis*	v cava inf
v poplitea*	v iliaca
armvener v jugularis v subclavia	Bäckenvenor
vadvener muskelvener	intraabdominella vener i buken**
distala v. iliaca externa	
intraabdominella vener (v ovarica t.ex.)**	
Bäckenvenor <graviditetsvecka 12	

*MR kan användas vid kvarstående misstanke om trombos i v femoralis och v poplitea

**Vid misstanke om trombos i intraabdominella vener disk med radiolog

Kommentarer till tabellen

Ultraljudsundersökning: Patienten undersöks i sidoläge eftersom yttre kompression kan simulera bäckentrombos. Trombosor lokaliserade enbart i bäckenvenor kan vara mycket svåra att verifiera med ultraljud framför allt efter första trimestern. Proximala trombosor som diagnostiseras eller misstänks med ultraljud verifieras med MRI och övre begränsning bestäms. MRI innebär MR venografi i sidoläge med bl.a. MR-angiografisekvenser. Ingen intravenös kontrast ges. Undersökningen visar med hög säkerhet proximala trombosor särskilt iliaca-ventrombosor.

Flebografi kan användas undantagsvis, p.g.a. invasiv karaktär med jodkontrast och strålning. Samråd med radiolog.

15.1.3 Lungemboli

Diagnostik bedrivs utifrån patientens allmänpåverkan och tid på dygnet.

UCG görs som första undersökning vid cirkulatorisk påverkad patient och/eller misstanke om stor lungemboli och kompletteras därefter med nedanstående undersökningar:

- Lungscintigrafi (förstahandsalternativ om tillgängligt och cirkulatoriskt stabil patient).

Vid inkonklusiv lungscintigrafi (perfusion+ventilation) och negativa fynd vid ultraljud av benen eller annan lokalisation där VTE kan misstänkas görs kompletterande DT.

Lungröntgen utförs vid behov, vid önskan om differentialdiagnos.

Kommentar: Vid lungscintigrafi av gravida används lägre isotopdoser jämfört icke-gravida för att minimera stråldos mot fostret. Kvinnan uppmanas att dricka rikligt och ofta tömma blåsan efter undersökning eftersom isotoperna ansamlas i blåsan.

- DT med lungemboliprotokoll, görs i förstahand vid cirkulatorisk påverkan och/eller misstanke om stor lungemboli, samt under jourtid. Fördel med DT är att differentialdiagnoser kan upptäckas vid samma undersökning. Nackdel är en något högre stråldos mot bröstvävnad jämfört lungskintigrafi.
- EKG, troponin-I/T, och blodgaser tas för differentialdiagnos och planering av behandling.

Vid inkonklusiva undersökningsresultat avseende LE och kvarstående misstanke utesluts alltid DVT i hela nedre extremiteter med ultraljud ner till delning av *v. poplitea* enligt lokala rutiner.

15.1.4 Trombos i cerebrala vener (sinustrombos)

Vid misstänkt sinustrombos tas kontakt med neurolog. Tromboser i cerebrala vener misstänks vid nytillkommen oklar och svår huvudvärk. Kramper, illamående och sänkt medvetandegrad tillkommer vid intrakraniell tryckstegring. Risk finns för inklämning. Vid infarkter och komplicerande blödningar tillkommer också fokalsymtom.

DT (DT-angiografi med iv kontrast) eller MRI utan iv kontrast i samråd med neurolog och radiolog.

OBS! Meddela alltid obstetriker vid diagnosticerad trombos hos gravid.

15.2 Behandling av VTE under graviditet

VTE avser alla venösa tromboser hos gravid

Provtagning före behandling

Akuta analyser: Före behandling tas följande prover och lämnas till lab inom 1 timma:

Laboratorieanalys	Rör för provtagning
Hb, TPK	1 EDTA-rör, lila kork
APTT, PK(INR)	1 Na-citrat, ljusblå kork
Kreatinin, ALAT	1 rött rör med gel

Vid PK (INR) > 1,2, S-kreatinin > 170 $\mu\text{mol/L}$, TPK < 85 $\times 10^9/\text{L}$ samt förlängd APTT måste antikoagulantibehandling individualiseras. Obs! Att förlängd APTT kan förekomma vid lupus antikoagulans och är ett tecken på ökad trombosrisk istället för blödningsbenägenhet.

Trombofiliutredning: Om trombofiliutredning inte utförts tidigare tas blodprover helst före behandling. Utredning under graviditet är viktig eftersom trombofili kan innebära behov av specifik behandling av modern vid partus eller innebära risk för komplikationer hos barnet i neonatalperioden. Se avsnitt [Trombofiliutredning vid VTE under graviditet eller postpartum samt vid hereditet](#)

15.2.1 Antikoagulantibehandling

Vid misstanke på LE eller stark misstanke på DVT påbörjas behandling med LMH före den diagnostiska utredningen!

Vid ökad blödningsrisk, vid VTE de sista veckorna före beräknad partus eller risk för snar förlossning planeras behandlingen individuellt i samråd med erfaren obstetriker. Det kan vara aktuellt att behandla med intravenös infusion av ofraktionerat heparin (se nedan).

OBS! warfarin (Waran), andra AVK-läkemedel och NOAK är kontraindicerade under graviditet av hänsyn till barnet. Vid svårare allergier mot heparin/heparinoider och vid HIT kan fondaparinux (Arixtra) eller danaparoid (Orgaran) användas i samråd med koagulationsspecialist.

15.2.2 Behandling hos gravid av lungemboli med stabil cirkulation, DVT i nedre och övre extremiteter och bäckenvenor

Terapeutisk antikoagulantia behandling

OBS! Under graviditet ges högre dos LMH, två gånger per dygn och i högre dos än för ickegravida.

Dosering: dalteparin (Fragmin) 125 IE/kg kroppsvikt alternativt tinzaparin (Innohep) 100 IE/kg var 12:e timme subkutant. Justering av tidpunkt för injektion till morgon- och kvällsdos. Terapeutisk behandling brukar följas av reducerad behandlingsdos efter ca fyra veckor, se nedan.

Behandlingen följs med anti-Xa-aktivitet. Akutprov kan beställas.

Tidpunkt för kontroll och nivå av anti-Xa-aktivitet (kIE/L)	
Samma dag som dalteparin (Fragmin)/tinzaparin (Innohep) startas	
Tre timmar efter injektion	0,6–1,0
Målvärden under terapeutisk behandling	
Före injektion	0,3–0,6
Tre timmar efter injektion	0,6–1,0

Vid behov av dosjustering ökas eller minskas dosen med 2500 IE dalteparin (Fragmin)/tinzaparin (Innohep) s.c. per dygn. Den högre dosen ges på kvällen om ej samma dos morgon och kväll. Ackumulationseffekt kan förekomma i minst en vecka. Anti-Xa-aktivitet bestäms dagligen tills målvärden uppnåts och därefter kontrolleras anti-Xa-aktivitet före injektion 1 gång per vecka fram till det att reducerad dos kan ges.

Terapeutisk behandling ges minst en månad. Symtom ska ha avklingat med klar klinisk förbättring jämfört vid insjuknandet inför att dosen reduceras (se nedan tabell). Vid misstanke om påbyggnad av tromb eller utebliven regress görs kontroll med ultraljud alternativt MRI. Vid kvarstående symtom och kliniska besvär kvarstår patienten på terapeutisk dos tills bättring ses. Vid försämring -utred!

OBS! Informera alla patienter innan hemgång om blödningsrisk vid antikoagulantibehandling och ge halsbricka dalteparin (Fragmin) eller tinzaparin (Innohep)!

Reducerad behandlingsdos kan startas ca fyra veckor efter akut VTE

Vid reducerad behandlingsdos halveras behandlingsdosen av LMH och ges fortsatt med 12 timmars intervall. Dalteparin (Fragmin) alt. tinzaparin (Innohep) justeras därefter med 2 500 IE per dygn tills målvärde är uppnått. Ett värde på Anti-Xa-aktivitet inom 0,1–0,3 kIE/L före injektion eftersträvas och denna behandling bibehålls fram till partus. Kontrollera en gång per vecka tills adekvat anti-Xa-aktivitet uppnåts och därefter en gång per månad.

Tidpunkt för kontroll och nivå av anti-Xa-aktivitet (kIE/L), reducerad behandlingsdos	
Målvärden under fortsatt behandling	
Initialt	
Före injektion	0,1–0,3
Tre timmar efter injektion	< 0,45
Vid stabiliserad anti-Xa aktivitet	
Före injektion	0,1–0,3

15.2.3 Behandling hos gravida vid komplicerad VTE eller lungemboli

Heparininfusion

Behandling med initial heparininfusion övervägs vid:

- Lungemboli med instabil cirkulation
- Vena cava trombos
- Sinustrombos eller annan ovanlig lokalisation
- Indikation för trombektomi föreligger
- Ökad blödningsrisk relaterad till graviditet/förlossning eller pågående blödning

Utförande (se även tidigare kapitel om heparininfusion)

- Bolusdos av heparin 75–100 IE/kg kroppsvikt intravenöst följt av intravenös infusion av heparin. OBS! *Den gravida kvinnan kräver högre heparindoser än icke-gravid.* Viktigt att snabbt få adekvat antikoagulantiaeffekt för att undvika tillväxt av tromb och embolisering. Heparininfusion och kontroller se [Heparininfusion](#).
- Tidigast efter 2 dygn och om klar förbättring och ingen indikation för trombolys föreligger påbörjas LMH behandling s.c. enligt terapeutiskt målvärde se tabell ovan.

Sinustrombos

Sinustrombos behandlas i samråd med neurolog. Behandling av DVT med ovanliga lokalisationer sker i samråd med koagulationsspecialist. Starta med antikoagulation utan fördröjning.

Trombektomi vid graviditet

Vid DVT med vilovärk och tecken på arteriell cirkulationsstörning i extremitet (phlegmasia alba dolens) tag kontakt med kärlkirurg för konsultation via sjukhusets växel och ställningstagande till trombektomi och A-V fistel.

ECMO

Vid stor lungemboli där inte trombolys har varit möjlig eller otillräcklig. Kontakta thoraxkirurg alt narkosläkare vid SU. ECMO kan behövas.

Trombolys vid lungemboli/sinustrombos och graviditet

Trombolys ges på samma indikationer som till icke-gravida vid livshotande massiv lungemboli, och eventuellt vid sinustrombos. Fibrinolytisk behandling med alteplas (Actilyse) (t-PA) handläggs alltid av erfaren internmedicinsk kollega, neurolog eller narkosläkare.

Uppdelade doser av alteplas (Actilyse) kan övervägas för att minska blödningsrisken. Graviditeten kan fortsätta även efter trombolys.

Vena Cava Filter

Rekommenderas inte under graviditet. I särskilda fall där heparin är kontraindicerat eller fortsatt trombotisering sker trots full antikoagulation kan ett övervägande av cavafilter göras i ett multiprofessionellt team.

15.2.4 Mobilisering och kompressionsstrumpa

Direkt mobilisering rekommenderas för alla typer av tromboser där modern är cirkulatoriskt stabil och utan behov av övervakning på intensivvårdsavdelning. Vid vena cavatrombos kan sängläge första dygnet rekommenderas till full antikoagulation, därefter full mobilisering.

Kompressionsstrumpor klass I rekommenderas under en månad följt av klass II. Ventonus är generellt nedsatt under graviditet och indikation för kompressionsstrumpor är stark. Nedsatt ventonus föreligger upp till 12 veckor postpartum.

15.3 Handläggning av partus vid terapeutisk antikoagulantibehandling

Vårdplanering inför förlossning ska alltid ske med individuell behandlingsplan som dokumenteras i Obstetrix journalsystem.

Planerad förlossning

Vid planerad förlossning reduceras LMH-dos dagen före induktion beroende av tidigare anti-Xa-aktivitet. Kontrollera Hb, TPK, APTT, PK inför förlossningsstart

Alt. 1. dalteparin (Fragmin) alt. tinzaparin (Innohep) ges under induktionsdagar med 2500 IE x3. Första injektion med 2500E ges 12 timmar efter sista ordinarie injektion, därefter var 8:e timme. Vid långdragen induktion individuellt ställningstagande för att värdera risk för retrombos.

Alt. 2. Vid situation med hög blödningsrisk. LMH sätts ut och i.v. heparininfusion startas 12 timmar efter senaste injektion av LMH. Kontroll av APTT och justering av heparindos till en APTT:s förlängning på 5–10 s. Detta innebär ungefär halv terapeutisk dos av heparin om inte ovanligt höga doser har krävts tidigare. Kontakta erfaren kollega på kliniken eller Koagulationscentrum.

Akut förlossning

Vid akut förlossning, där inte terapeutiska doser av heparin/LMH har kunnat sänkas före etablerat värkarbete och förlossning, gäller i första hand expektans och kontroller av anti-Xa-aktivitet med akutsvar som kan kontrolleras med jämna intervall. Gå över till reducerad tredelad dos efter 12 timmar, enligt ovan. Kontrollera om möjligt Rotem/TEG (tromboelastografi) för att få en generell bild av koagulationen. Vid blödningskomplikationer ges transfusion av blodprodukter på sedvanligt sätt.

Beredskap med protaminsulfat bör finnas men reversering av heparin/LMH effekt behövs vanligen endast vid överdosering. Protaminsulfat kan vid större doser i sig självt öka blödningsbenägenhet, se tidigare avsnitt som berör [reversering av olika antikoagulantia](#).

EDA/spinal anestesi vid terapeutisk antikoagulantibehandling

Vid behandling eller trombosprofylax med mer än 5 000 IE dalteparin (Fragmin) eller mer än 4500 IE (tinzaparin) Innohep per dygn föreligger relativ kontraindikation för EDA/spinal. EDA/spinal ges i relation till dos och senaste LMH injektion.

Se SFAI: [Riktlinje Regionalanestesi och hemostas](#)

- Vid dygnsdos dalteparin (Fragmin) 5000 IE resp. tinzaparin (Innohep) 4500 IE ska 10 timmar ha förflutit efter senaste dos och vid tvådosförfarande med 2500 IE är motsvarande tid 6 timmar alternativt anti-Xa-aktivitet $<0,1$ kIE/L. Påföljande profylaxdos ges 2–4 timmar efter anläggandet av regionalanestesi. Vid borttagande eller justering av EDA kateter gäller regler som vid anläggandet.
- Vid högre dygnsdos gäller att anti-Xa-aktivitet ska vara $<0,1$ kIE/L för att EDA/spinal ska kunna ges. Fortsatt profylax efter anläggning av EDA/spinal individualiseras.
- APTT, PK(INR) bör vara inom normalområdet. TPK >75 –100, samråd med anestesilog.

OBS! Tänk på alternativa smärtlindringsmetoder (såsom PCB och pudendus) så att dessa patienter får adekvat hjälp. Vid starkt behov av EDA/spinal, individuell planering med minskad antikoagulantibehandling i något till några dygn före planerad förlossning. Se också avsnitt [Epidural/ spinal anestesi \(EDA/spinal\) vid trombosprofylax](#).

Åtgärder avseende barn vid partus

Hereditär antitrombinbrist

Vid hereditär eller misstänkt hereditär antitrombinbrist ska neonatolog informeras före förlossningen. I möjligaste mån bör man undvika instrumentell vaginal förlossning med sugklocka eller tång. Prov tas snarast efter födelsen för akut bestämning av antitrombin i navelsträngsblod.

Vid brist hos barnet (AT <0,3 kIE/L) kontakta och samråd med koagulationsjour utöver neonatolog: Ej tidig hemgång från BB för dessa barn då det finns risk för tromboemboliska komplikationer.

Behandling med antitrombinkoncentrat (Atenativ, Antitrombin III) av barnet bör ges vid följande situationer och handläggs av neonatolog i samråd med Koagulationscentrum: komplicerad förlossning inkl. sugklocka, tång och/eller påverkat barn. Annan akut sjukdom hos barnet såsom infektion, andningsstörning, slöhet, kramper och/eller påvisad trombos. Antitrombinkoncentrat ges under minst 1 vecka vid tromboskomplikation.

Protein C- eller S-brist

Vid protein C eller protein S brist hos båda föräldrar tas navelsträngsblod för bestämning av protein C respektive protein S. Neonatolog och Koagulationscentrum informeras i god tid före födelsen, för planering av akut provtagning och eventuell behandling vid födelsen. Vid homozygot individ finns indikation för behandling med protein C-koncentrat eller plasma, och trombosprofylax. Svårt livshotande tillstånd inträffar utan behandling, med utbredd trombotisering av små kärl hos det homozygota barnet, s.k. purpura fulminans.

Kontakt med koagulationsspecialist

Kontakta koagulationsjour vid misstänkt eller påvisad hereditär koagulationshämmarbrist hos nyfödda. Skriv remiss till Koagulationscentrum för kännedom/uppföljning vid utskrivning.

15.4 Handläggning post partum av mödrar med antikoagulantia pga VTE

Antikoagulantibehandling ges individuellt och patienten sköts av obstetriker tills övertag av medicinläkare eller trombosmottagning är bekräftat. Vanligen behålls dalteparin (Fragmin) alternativt tinzaparin (Innohep) de första 3–4 veckorna efter partus för senare övergång till warfarin (Waran) via lokal AK-mottagning, där behandlingen med warfarin (Waran) kan handläggas på vanligt sätt.

Om patienten inte vill fortsätta med injektioner kan övergång göras till warfarin (Waran) tidigast 3–4 dagar efter partus om normalt postpartalt blödningsmönster. Dalteparin (Fragmin) alternativt tinzaparin (Innohep) bibehålls parallellt minst 5 dygn tills terapeutisk nivå av PK(INR). Det tar längre tid och kan krävas högre doser för att nå terapeutisk nivå av warfarin jämfört med icke-gravida. För tidigt insättande av warfarin (Waran) postpartum kan dock öka risken för blödningskomplikationer. Om patienten inte är färdigutredd och/eller behandlingen med warfarin (Waran) inte förväntas kunna avslutas vid efterkontroll, 8-12 veckor postpartum, remitteras patienten till aktuell AK-/trombosmottagning.

Kontroll av antikoagulantiaeffekt postpartum

Postpartum kan doserna av heparin/LMH minskas p.g.a. normalisering av plasmavolym och njurclearance. Kontroll av anti-Xa-aktivitet görs under BB-vistelsen för dosjustering.

- Vid terapeutisk behandling individuell dosering och dagliga kontroller.
- Vid reducerad dos ges samma dos som under graviditeten dag 2 postpartum och kontroll av antiXa-aktivitet före hemgång.
- Vid komplicerade förlossningar eller andra komplikationer, individualisering.

Amning

Heparin/LMH och warfarin (Waran) går inte över i modersmjölk i koncentrationer som medför påverkan på barnet varför amning kan ske på vanligt sätt. NOAK är kontraindicerat på grund av att kännedom saknas om koncentrationer i bröstmjölk, men kan användas på sedvanligt sätt för kvinnor som inte ammar.

Behandlingslängd av VTE

Total behandlingstid är beroende av trombofiliutredning och resttillstånd efter VTE. Alla kvinnor behandlas minst 12 veckor postpartum, oavsett lokalisation. Efter initial antikoagulantibehandling med LMH post partum kan warfarin (Waran) övervägas. Waran är svårinställt första månaden postpartum, varför LMH rekommenderas de första fyra veckorna postpartum. Tabellen nedan anger preliminär total behandlingstid.

Typ av VTE	Åtgärd
Distal DVT Armvenstrombos	Minst 3–6 månader
Jugularistrombos Proximal DVT Bäckenvenstrombos	Minst 6 mån-1 år
Cavatrombos	Minst 1 år
Lungemboli	6–12 mån
Cerebral VTE	Minst 1 år

Vid större VTE görs uppföljning enligt rutiner på trombosmottagningen på det sjukhus som patienten tillhör, oftast inom 6 månader, om denna tidpunkt infaller mer än 12 veckor postpartum. Förlängd behandling kan exempelvis vara indicerad vid kvarstående defekter på grund av trombrester samt vid vissa trombofilier.

Efterkontroll på specialistmödravårdcentral eller kvinnoklinik

Återbesök erbjuds alltid hos obstetiker med information om behov av antikoagulantiprofylax vid framtida graviditeter, risksituationer, begränsade val avseende antikonception och annan östrogenbehandling, samt information om risker för ny VTE. Patienter som inte behöver mer än 3 månaders behandling postpartum kan avslutas via specialistmödravårdcentral eller kvinnoklinik.

Det är av stor vikt att patienten informeras om behov av LMH vid framtida graviditeter och tidig kontakt med mödravårdcentral vid positiv graviditetstest.

15.5 Åtgärder avseende barn till mödrar med trombos under graviditet

Trombofilier ärvs vanligen dominant autosomalt. Förutom antitrombin och i speciella fall protein C och protein S behöver inte någon utredning göras förrän strax före tonåren eller vid risk för trombos t.ex. stor operation, gipsning eller längre immobilisering. Föräldrar informeras om att berätta om sin egen trombos, även i frånvaro av trombofili, till barnläkare om barnet blir sjukt och kräver läkarkontakt. Utredning av barn utförs av och i samråd med koagulationsläkare.

15.6 Tromboflebiter under graviditet och postpartum

Definition

Tromboflebit är en inflammatorisk process i en ytlig ven med och utan trombbildning. Det bildas ofta tromboflebiter i varikösa kärl samt perifera kärl efter injektioner eller annat trauma. Tromboflebiter kan progrediera in till det djupa vensystemet och därmed orsaka djup ventrombos (DVT) med risk för lungemboli. Risken för DVT varierar i olika studier från ingen till 30%. Tänk på var perforanterna ligger. Ökad prevalens vid samtidig koagulationsrubbnings och speciellt vid Protein C-

och S-brist samt homozygoti för FV Leiden-mutation. Migrerande tromboflebit i både ben och armar är malignitetstecken.

Vid konstaterad tromboflebit kontrolleras koagulationsstatus inför behandling på samma sätt som för övriga tromboser under graviditet. Trombofiliutredning utförs om tromboflebiten kräver behandling med LMH.

Trombofiliutredning vid tromboflebit

Trombofiliutredning utförs vid tromboflebit i fall där det finns hereditet, rör sig om upprepade tromboflebit eller vid försämring under behandling. Blodprover tas helst före behandling. Se ovan angående trombofiliutredning.

Diagnostik

Ultraljud skiljer på tromboflebit med och utan trombos i aktuellt kärl. Vid små tromboflebit, under 5 cm, behöver ultraljudsundersökning göras först vid utebliven förbättring eller progress och om de är belägna ovan vaden.

Vid tromboflebit i *v. saphena magna* som når till övre delen av låret/ljumsknivå ska ultraljudsundersökningen också omfatta djupa vener på låret (t.ex. *v.femoralis superficialis*) för att utesluta djup ventrombos.

Undersökningen upprepas efter 1–3 veckor om dålig behandlingseffekt eller om benet svullnar. Också aktuellt vid armsvullnad och tromboflebit på armen.

Behandling

Mobilisering

Full mobilisering.

Kompressionsstrumpa

Kompressionsstrumpa klass I ges initialt och om kvarstående besvär efter en månad klass II.

Behandling av tromboflebit utan DVT under graviditet och postpartum

Behandling vid tromboflebit med trombos i aktuellt kärl

- **Enstaka tromboflebit** i varikösa kärl som är <5 cm lång eller kort tromboflebit efter venös infart.
 - *Under första och andra trimester:* Pröva lokalbehandling med antiflogistika, diklofenakgel. Pröva kompressionsstrumpa om tromboflebit i nedre extremitet.
 - *Under tredje trimestern:* Diklofenakgel kan ges under en begränsad period. Behandling ges i första hand med Hirudoidsalva om inte förbättring behandlas med LMH enligt nedan punkt b) under minst 10 dagar.
- **Alla andra**

Under graviditet ges subkutan behandling med dalteparin (Fragmin) 125 E/kg x2 och i puerperiet 100 E/kg x2 alternativt tinzaparin (Innohep) 175 E/kg x 1 i 4 veckor. Vid utbredd initial tromboflebit, upprepade tromboflebit eller uttalade varicer fortsätter behandlingen därefter med normaldos trombosprofylax t.o.m. 6 veckor postpartum. LMH-dosen kan behöva reduceras vid nedsatt njurfunktion eller vid ökad blödningsrisk (mät anti-Xa-aktivitet, se rutin [Trombosprofylax under graviditet vid ökad risk för venös tromboembolism.](#)) Diklofenakgel kan ges som smärtstillande under första och andra trimestern samt postpartum.

Vid försämring uteslut DVT med ultraljud! Vid *terapisvikt eller recidiv* av tromboflebit övervägs förlängd LMH-behandling, koagulationsutredning, kärlkirurgkonsult (se nedan) och malignitetsutredning.

Behandling av tromboflebit utan påvisad trombos i aktuellt kärl

Inflammation i kärlväggen som ger likartade symtom. Ses efter injektion av lokalretande läkemedel och i samband med intravenösa infarter.

Behandling: se ovan. Vid dålig effekt, långdraget förlopp eller försämring ska nytt ultraljud göras med trombosfrågeställning.

Underbindning av ven

Underbindning proximalt om det trombotiserade kärlet är vanligtvis inte indicerat och bör undvikas under graviditet.

OBS! Antikoagulantibehandling är förstahandsbehandling och måste alltid ges i samband med underbindning, initialt med reducerad dos för att minska risken för blödningskomplikation.

Behandling under partus tromboflebit

Antikoagulantibehandling i samband med partus se rutin [Trombosprofylax under graviditet vid ökad risk för venös tromboembolism](#). Behandlingen utsätts under förlossning och ansvarig läkare ska skriva behandlingsplan i god tid före förlossningen.

Amning

Heparin/LMH och diklofenak (tablett eller gel) kan ges vid amning.

15.7 Trombofiliutredning vid VTE under graviditet eller postpartum samt vid hereditet

Trombofiliutredning resulterar i positiva fynd hos patienter i ca 50 % av gravida med VTE och hos minst 30–40% av patienter med VTE vid p-piller. Trombofili ökar risken för VTE under graviditet och postpartum och kan medföra ökad risk för obstetriska komplikationer. Utredning görs alltid vid tromboembolism under graviditet och hos gravid med tidigare VTE eller vid hereditet för VTE (förstagsläkting, dvs. mor, far eller syskon med VTE <50 år).

Trombofiliutredning

Trombofiliutredning utförs alltid vid VTE under graviditet eller första tiden efter partus och vid tromboflebit i fall där det finns hereditet, då det rör sig om upprepade tromboflebit eller vid försämring under behandling.

Blodprover tas då helst före behandling. Skickas till laboratoriet för omhändertagande inom 30 minuter.

I trombofiliutredning ingår prov för ärftliga trombofiler såsom antitrombin, protein C, fritt protein S, ärftlig APC-resistens (faktor V-mutation) och faktor II genotyp (protrombingenmutation), samt prov för förvärvad såsom lupus antikoagulans och Kardiolipin och β 2-glykoprotein I-antikroppar och prov för APTT. I de fall den gravida inte haft VTE behöver inte prov tas för förvärvade trombofiler.

Laboratorieanalys	Rör för provtagning
Trombofili inklusive lupusantikoagulans	7 Na-citrat, ljusblå kork
APC resistens (Faktor V Leiden), protrombingenmutation	1 EDTA-rör, lila kork
Kardiolipin/ β 2-glykoprotein-I antikroppar	1 Rött rör utan tillsats

Skicka till lab. för analys av venös trombosutredning och lupusscreening samt immunologremiss. Heparin/lågmolekylärt heparin (LMH) påverkar analysen av lupus antikoagulans.

Antitrombin kan vara lågt och fritt protein S är lågt under graviditet. Protein S <0,35 betraktas som misstänkt brist. Verifiering av brist på antitrombin, protein C eller S kan ske tidigast 12 veckor postpartum.

[HEM-ARG/SFOG](#) har tagit fram specifika rekommendationer för antitrombinbrist i samband med graviditet och förlossning. Kontakta erfaren obstetriker och/eller koagulationsläkare.

Provtagning på barnafader vid ärftlig trombofili hos modern

OBS! Vid brist på protein C eller protein S hos modern kontrolleras också barnafaderns nivå av aktuellt protein. Vid brist hos båda föräldrar kontaktas Koagulationscentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Om barnet ärver trombofilin i homozygot form d.v.s. får anlaget från båda föräldrarna, är risken stor att det blir svårt sjukt utan behandling omedelbart postpartum.

15.8 Trombosprofilax vid graviditet

15.8.1 Bedömning av risk för VTE under graviditet och puerperium

Summan av riskpoäng används för att bestämma indikation för och duration av trombosprofilax.

1 poäng	2 poäng	3 poäng	≥ 4 poäng	Mycket hög risk
Heterozygot FV-mutation (= APC-resistens)	Protein S- brist	Homozygot FV Leiden resistens	Tidigare VTE	Antikoagulantia-behandling omedelbart före aktuell graviditet
Heterozygot FII-mutation Hereditet för VTE: enl ovan BMI ≥ 30 vid inskrivning	Protein C- brist BMI ≥40	Homozygot Protrombin genmutation	Lupus anti-koagulans utan VTE	Lupus antikoagulans med VTE
Ålder ≥ 40 år Hyperhomocysteinemi (>8umol/L)	Immobilisering **	Dubbel-trombofili	Kardiolin/β2GP1-antikroppar utan VTE	Kardiolin β2 Gp1-antikroppar med VTE*****
Ablatio placentae	Förvärd antitrombin-brist*** <0,8kIE/L Inskrivning		OHSS****	Ärftlig antitrombin-brist med och utan VTE*****
Svår preeklampsi/ eklampsi				Upprepade VTE
Inflammatorisk tarmsjukdom				
Kejsarsnitt				
Transfusionskrävande blödning Covid-19				
Annan riskfaktor*				

* Annan riskfaktor som inte anges här men som kan påverka indikation.

** Strängt sängläge, gipsning eller annan total immobilisering av extremitet

*** Överväg och åtgärda om möjligt orsaken till sänkt antitrombinnivå (AT). Tag hänsyn till balansen i hemostasen. Vid AT <0,7 kIE/L bör oftast trombosprofilax med LMH ges utifrån situation. Substitution övervägs om <0,5.

**** Ovariellt hyperstimuleringsyndrom, trombosprofilax omedelbart t.o.m. graviditetsvecka 12, därefter enligt score för trombosprofilax, se nedan.

***** Signifikant hög titer efter verifiering

***** se Antitrombin rekommendation [HEM-ARG/SFOG](#)

15.8.2 Trombosprofylax vid förhöjd risk för VTE under graviditet

Kompressionsstrumpa

Alla gravida kvinnor med ökad trombosbenägenhet rekommenderas kompressionsstrumpor, klass I. Knästrumpor är oftast tillräckligt. Denna behandling startar så tidigt som möjligt under graviditeten och avslutas 12 veckor postpartum. Patient som haft trombos kan om möjligt ha två stycken klass I-strumpor på trombosbenet för optimal kompression om det tolereras.

Rekommendationer om trombosprofylax med LMH utifrån risk

Rekommendationer om trombosprofylax med s.c. LMH utifrån riskfaktorer finns angivna i tabellen nedan. För riskpoäng se tabell ovan. Vid enbart flera riskpoäng på 1p som ger totalt ≥ 4 poäng görs individuell bedömning och ställningstagande till åtgärd i samråd med van obstetriker eller koagulationsspecialist.

Åtgärder med utgångspunkt från summan av kvinnans riskpoäng

Riskpoäng summa	Åtgärder
1	Ingen åtgärd annat än kompressionsstrumpor och skärpt observans. Vid sectio ges normaldos profylax i 7 dagar.
2	Normaldosprofylax LMH vid tillfällig risk, t.ex. immobilisering, dehydrering, längre resa, allvarlig infektion, kirurgi under graviditet eller postpartum minst 7 dygn
3	Normaldosprofylax LMH: Start 4–6 timmar efter partus och fortsatt i minst 6 veckor postpartum
≥ 4	Vanligtvis normaldosprofylax LMH Start direkt när graviditeten är känd och fortsatt i minst 6 veckor postpartum
Flygresa*; ≥ 4 p alltid profylax <4 p individuell bedömning avseende profylax*	Normaldosprofylax 3 timmar före avresa och första dygnet efter ankomst, samma förfarande vid hemresa.
Individuell bedömning görs vid tidigare massiv VTE och vid resttillstånd som innebär extra hög risk vid recidiv av VTE	Högdosprofylax LMH start direkt graviditeten är känd och minst 6 veckor postpartum
Specialtillstånd	
Hereditär antitrombinbrist	Högdosprofylax LMH plus antitrombinkoncentrat vid komplikationer och partus, individuell behandlingsplan. Start före eller direkt när graviditet är känd och fortsatt i minst 12 veckor postpartum se HEM-ARG/SFOG råd antitrombinbrist
Lupus antikoagulans, Kardiolipinantikroppar/beta2glykoprotein-antikroppar utan VTE	Normaldosprofylax LMH plus ASA 75 mg x1. Start före eller direkt när graviditet är känd och fortsatt i minst 12 veckor postpartum
Lupus antikoagulans, Kardiolipinantikroppar/beta2glykoprotein-antikroppar med VTE	Högdosprofylax LMH plus ASA 75 mg x 1. Start före eller direkt när graviditet är känd och fortsatt i minst 12 veckor postpartum
Pågående warfarin (Waran) behandling före graviditet	Högdosprofylax LMH. Övergång till LMH, med eller utan ASA, före graviditetsvecka 6. Övergång till warfarin (Waran) behandling efter initial LMH profylax i puerperiet. Behåll LMH längre vid ökad blödningsrisk.

*Risken för VTE vid flygresor är ökad, men det finns inte någon absolut uppgift avseende gravida. Då risken ökar kraftigt vid immobilisering så rekommenderas trombosprofylax alltid till långflygningar ≥ 6 timmar, men kan vara indicerat redan vid kortare resor.

15.8.3 Trombosprofylax med LMH vid graviditet med ökad risk för VTE eller tidigare VTE

TPK, APTT och PK(INR) tas före start av all trombosprofylax. Normaldosprofylax handläggs av ordinarie MVC. Om patienten har restsymtom efter tidigare komplicerad trombos eller har hög risk för trombos av annat skäl och är i behov av högdosprofylax ordineras detta via specialist-MVC, kvinnokliniken med utökade kontroller. Det är en fördel om patienten redan inför graviditet har fått recept på LMH och vet vilken dos hon ska starta med. Tidig kontakt med specialist-MVC, kvinnokliniken vid positiv graviditetstest.

Trombosprofylax dokumenteras och dosering anges i Obstetrix/MHV2. Kvälldos rekommenderas allmänt vid endosförfarande.

Normaldosprofylax LMH vid graviditet

Kroppsvikt, kg	dalteparin (Fragmin) s.c alt. Tinzaparin (Innohep) s.c (IE/dygn)	
	<50	2500
50–90	5000	4500
>90	7500	2500 + 4500

Trombosprofylax ges till kvinnor med vikt 50–90 kg enligt ovan. Antikoagulantiaeffekt kontrolleras inte vid vikt 50–90 kg.

Vid kroppsvikt mindre än 50 eller mer än 90 kg ges injektion enligt ovan initialt på morgonen för att underlätta kontroll av anti-Xa-aktivitet.

Tidpunkt för kontroll <50 kg resp >90 kg	Önskad anti-Xa-aktivitet, kIE/L
2 veckor efter start av trombosprofylax 3 timmar efter injektion	0,20–0,45

Högdosprofylax LMH vid graviditet

Behandlingsplan för graviditet som inkluderar önskvärd anti-Xa aktivitet skrivs vid första besök och dosering anges vid varje tillfälle på MHV2. Vid behov av dosjustering minskas eller ökas dosen med 2 500 IE/dygn, ny kontroll efter ca en vecka. Högst dos ges på kvällen.

Förlossningsplanering görs runt graviditetsvecka 34–36 och dokumenteras i Obstetrix/MHV3.

Initial dosering Aktuell kroppsvikt	dalteparin (Fragmin) (IE/dygn)	tinzaparin (Innohep) (IE/dygn)
<50 kg	2500 + 2500	175 IE/kg
50–90 kg	5000 + 5000	175 IE/kg
Mer än 90 kg	7500 + 7500	175 IE/kg

Tidpunkt för kontroll	Önskad anti-Xa-aktivitet, kIE/L
<i>En vecka efter start av profylax</i>	
Före injektion på morgonen	0,1–0,2
3 timmar efter injektion	<0,45
<i>Fortsatta kontroller (om adekvat dos, varannan månad fram till v.32 och därefter varannan vecka fram till partus).</i>	
Endast före injektion på morgonen	0,1–0,2

Övergång från pågående antikoagulantia med warfarin (Waran) till LMH (eller andra AVK-medel)

Orala antikoagulantia byts till LMH senast graviditetsvecka 5 på grund av teratogen effekt av K-vitamin-antagonister. Patienten förväntas gå över till högdosprofylax alt. behandlingsdos med LMH.

Kontroll av PK(INR) dagligen från utsättning av warfarin (Waran):

- PK(INR) <2,0 börja direkt med LMH enligt högdos profylax.
- PK(INR) 2,1–3,5 börja LMH efter 1 dygn enligt högdos profylax.
- PK(INR) >3,5 börja LMH efter 2 dygn enligt högdos profylax

Obs! 5 mg=0,5 mL vitamin K (Konaktion) kan ges peroralt för att påskynda sänkning av PK(INR) som följs till <1,5.

Kontroll av anti-Xa-aktivitet andra behandlingsdygnet med LMH därefter enligt högdosprofylaxschema.

Vid behandling med andra vit K antagonister än warfarin (Waran) kontaktas koagulationscentrum för planeringen. Halveringstider för dessa kan variera stort.

Övergång från NOAK till LMH

Övergång från NOAK till LMH före konception: Kontroll av TPK, PK, APTT. Byte till LMH efter 24 timmar. Kontroll av anti-Xa-aktivitet efter 3 dagar och fortsatt behandling enligt ovan för warfarin (Waran).

15.8.4 Handläggning av trombosprofylax vid partus

Normaldosprofylax

OBS! Förlossningsplanering ska vara gjord inför förlossning.

Vid ankomst till förlossningsavdelningen kontrolleras APTT, PK(INR) och TPK. Tidpunkt för senaste dalteparin (Fragmin) alt. tinzaparin (Innohep) injektion antecknas.

Vid spontan förlossningsstart reduceras dalteparin (Fragmin) eller tinzaparin (Innohep) till 2 500 IE subkutant var 12:e timme med start 24 timmar efter senaste dos. 2500 IE ges 2 timmar efter partus vid normalt förlopp.

Vid induktion av förlossningen ges sista dosen dalteparin (Fragmin) 5 000 IE eller tinzaparin (Innohep) 4 500 IE, 24 timmar före induktion och därefter 2 500 IE av dalteparin (Fragmin) respektive tinzaparin (Innohep) subkutant var 12:e timma. Start 2–4 timmar postpartum vid okomplicerad förlossning med 2500 IE och därefter ordinarie dos inom 24 timmar.

15.8.5 Epidural/spinal anestesi (EDA/spinal) vid trombosprofylax

EDA/spinal i samband med förlossning kan ofta efter planering, ges till kvinnor med pågående profylax om dygnsdos dalteparin (Fragmin) ≤ 5000 IE eller tinzaparin (Innohep) ≤ 4500 IE. OBS! Tänk på alternativa smärtlindringsmetoder så att dessa patienter får adekvat hjälp. Vid starkt behov av EDA/spinal, individuell planering med minskad antikoagulantibehandling något till några dygn före planerad förlossning.

Kontraindikation för EDA/spinal anestesi:

Se [SFAI: Riktlinje Regionalanestesi och hemostas 2019-03-19.docx \(sfai.se\)](#)

Vid högdosprofylax eller normaldosprofylax med mer än 5000 IE dalteparin (Fragmin) per dygn och vid kombinerad behandling med LMH och ASA, kan ryggbedövning övervägas i samråd med anestesilog efter sänkning av LMH och/eller kontroll av Anti-Xa-aktivitet.

Kontroll av APTT, PK(INR) samt TPK görs inför ryggbedövning. Vid avvikande värden kan EDA/spinal inte erbjudas.

- APTT, PK(INR) ska ligga inom normalområdet
- $TPK \leq 75 \times 10^9/L$ EDA/spinal är kontraindicerat
- TPK 75–100 samråd med anestesilog
- Anti-Xa-aktivitet $<0,10$ kIE/L

Epidural/spinal vid pågående trombosprofylax i normaldos eller högdos

- Normala hemostasprover enligt ovan.
- Tidigast 10 timmar efter högst 5000 IE dalteparin (Fragmin) eller tinzaparin (Innohep) 4500 IE/dygn.
- Tidigast 6 timmar efter 2500 IE dalteparin (Fragmin) respektive 2500 IE tinzaparin (Innohep) subkutan. Samma tidsintervall gäller vid borttagande av kateter.

Ny injektion av dalteparin (Fragmin) eller tinzaparin (Innohep) ges tidigast 2 timmar efter anläggning av EDA vid kvarvarande kateter.

Vid högre doser LMH görs en individuell behandlingsplan efter kontroll av hemostasprover och Anti-Xa-aktivitet i samråd med anestesilog. Ofta krävs 24 timmar utan LMH innan EDA/spinal kan övervägas.

Kvinnor som har lågdos ASA (75–160 mg) enbart eller i kombination med LMH

- ASA sätts ut graviditetsvecka 36 om ASA getts som profylax mot preeklampsi.
- ASA fortsätter över partus och postpartum vid maternell indikation ex antifosfolipidanti-kroppssyndrom, tidigare stroke, om ej kombinerat med LMH utgör lågdos ej hinder för EDA/spinal
- Om indikation för LMH och ASA under partus är det kontraindicerat med EDA/spinal, samråd med anestesilog vid stort behov av EDA/spinal och gör en förlossningsplan

Blödningskomplikation vid ASA behandlas med tranexamsyra (t.ex. Cyklokapron) 1–2 g långsamt iv. Om detta inte är tillräckligt ges desmopressin (Octostim) enligt FASS. Uterotonika bör alltid ges efter partus för att minska blödningsrisk.

Tabl. tranexamsyra (t.ex. Cyklokapron) (500 mg) 2 tabletter 3 gånger dagligen i ytterligare 1–2 dagar kan ges vid ökad risk för blödning efter förlossning.

15.8.6 Trombosprofylax vid sectio

VTE är ovanligt efter sectio men förekommer ändå oftare vid sectio än vid vaginal förlossning. Akut sectio innebär störst risk. Risken ökar med flera riskfaktorer för VTE. (Se ovan tabell för riskbedömning/riskpoäng av VTE under graviditet och puerperium.) Subkutan inj. ges i låret och inte i buken pga. risk för bukväggshematom efter operation.

Kontroll av APTT, PK(INR) och TPK inför operation rekommenderas vid pågående profylax.

Sectio hos gravid utan pågående trombosprofylax

Normaldosprofylax avses. Förhöjd dos vid vikt över 90 kg (minst 7500 IE dalteparin (Fragmin) resp. 8000 IE tinzaparin (Innohep)), samt sänkt dos vid vikt under 50 kg (2500 IE x1).

Akut sectio: 7 dagar för alla, förlängd profylax enligt riskpoäng

Elektiv sectio: profylax ges enligt riskpoäng se tabell ovan.

- 0 riskpoäng = ingen profylax
- 1 riskpoäng = 7 dagar
- ≥ 2 riskpoäng = 7 dagar, vid kvarstående riskfaktorer (t ex BMI ≥ 30) förlängd profylax minst 6 veckor postpartum.

Dalteparin (Fragmin) alt. tinzaparin (Innohep) 2500 IE s.c. 2 timmar postoperativt alternativt post EDA/spinal om inte blödningskomplikationer föreligger. Detta upprepas efter 12 timmar. Vid blödningskomplikationer startar tromboprofylax när blödningsituation är under kontroll sedan 6–12 timmar. EDA-kateter tas bort tidigast 6 timmar efter injektion av dalteparin (Fragmin) alt. tinzaparin (Innohep) 2500 IE s.c.

Dag efter partus ges dalteparin (Fragmin) 5000 IE x1 alt. tinzaparin (Innohep) 4500 IE x1 s.c. med start 12 timmar efter sista dos under partusdygnet.

Vid vikt över 100 kg kan kontroll av anti-Xa-aktivitet behövas. Kontroll dag 2 postpartum rekommenderas med efterprov 3 timmar efter injektion. Målvärde för anti-Xa-aktivitet 0,2–0,45 kIE/L. Dosen justeras med 2500 IE/dygn vid behov.

Sectio hos gravid med pågående tromboprofylax

Normaldosprofylax med högst 5000 IE dalteparin (Fragmin) alternativt 4500 IE tinzaparin (Innohep) per dygn under graviditeten innebär ökad möjlighet till EDA/spinal utifrån när senaste injektion är given. Första postoperativa dygnet rekommenderas sänkt dos pga. förhöjd blödningsrisk. Återgång till ordinarie profylaxdos 1 dygn postoperativ, då blödningsituation bedöms stabil. Uterotonika samt tranexamsyra (t.ex. Cyklokapron) ges enligt rutiner för blödningskomplikation på samma sätt som för kvinnor utan tromboprofylax.

- **Elektivt sectio i narkos:** dalteparin (Fragmin) alt. tinzaparin (Innohep) ges 12 timmar före operationsstart, vid mycket höga doser kan dosen behöva reduceras. Individuell planering.
- **Elektivt sectio i EDA/spinal:** Individuell planering med reduktion av doser i samråd med anestesilog. Anti-Xa-aktivitet $< 0,10$ kIE/L för att EDA/spinal ska kunna erbjudas.
- **Akut sectio i narkos:** dalteparin (Fragmin) 2500 IE alt. tinzaparin (Innohep) 2500 IE subkutant 12 timmar efter sista injektion före partus, avvakta 2 timmar postoperativt om tidpunkten för nästa injektion inträffar vid tiden för sectio. Denna upprepas sedan efter 12 timmar under partusdygnet
- **Akut sectio i EDA/spinal:** planeras i samråd med anestesilog om patienten har pågående tromboprofylax.

OBS! Ny injektion av dalteparin (Fragmin) ges tidigast 2 timmar efter anläggande av EDA.

Spinal EDA-kateter tas bort tidigast 6 timmar efter 2500 IE dalteparin (Fragmin) subkutant

Vid dygnsdos över 5000 IE LMH görs en individualiserad planering kring tromboprofylax vid sectio och borttagande av EDA/spinal.

Operationsdagen: dalteparin (Fragmin) alt. tinzaparin (Innohep) 2 500 IE subkutant ges 2 timmar postoperativt. Detta upprepas efter 12 timmar operationsdygnet, men kan behöva individualiseras utifrån riskbedömning av patienten, särskilt vid högdosprofylax.

Återgång till ordinarie doser efter ett dygn, under förutsättning att situation är stabil. Fortsätt kontroller av anti-Xa-aktivitet.

OBS! Kontraindikation för EDA/spinal anestesi vid högdosprofylax!

Vid absolut behov av EDA/spinal anestesi, individuell planering före partus och dosjustering. Dosreduktion är nödvändig någon – några dagar före partus. Längre halveringstid av LMH än vid kortare tids trombosprofylax. Anti-Xa-aktivitet ska vara $<0,1$ kIE/L vid tidpunkt för EDA eller spinal. Postoperativ trombosprofylax individualiseras.

15.8.7 Trombosprofylax postpartum

Normaldosprofylax

Trombosprofylax påbörjas 12 timmar efter senaste injektion under partus. Dalteparin (Fragmin) 5000 IE alt. tinzaparin (Innohep) 4500 IE s.c. från och med dag 1, minst 7 dagar. Förlängd profylax minst 6 veckor postpartum vid kvarstående riskfaktorer, se riskbedömning enligt riskpoäng ovan. Kompressionsstrumpor rekommenderas t.o.m. 12 veckor postpartum.

Högdosprofylax (=reducerad behandlingsdos)

Individuell behandlingsplan görs före partus och ska finnas i Obstetrix. LMH alltid minst 6 veckor postpartum och kompressionsstrumpor t.o.m. 12 veckor postpartum.

Amning

Vid behandling med heparin/LMH och warfarin (Waran) kan amning ske på sedvanligt sätt. Ingen av substanserna går över i modersmjölken så att barnet påverkas. Neonatolog informeras om behandling med warfarin (Waran) då ibland kontroll av PK(INR) hos barnet görs vid prematuritet. NOAK är kontraindicerade på grund av bristande kännedom om koncentrationer i bröstmjölks.

15.9 Blödningskomplikation vid antikoagulantibehandling

Vid *mindre blödningskomplikation* <500 mL kontrolleras TPK, APTT, PK(INR) och anti-Xa-aktivitet och antitrombin. Dos av dalteparin (Fragmin) alt. tinzaparin (Innohep) och tidpunkt för sista injektion och provtagning kontrolleras. Dosen justeras vid behov. Blödningsorsak utreds.

Vid *större blödningskomplikation* >500 mL; kontakta gynekolog/obstetiker. Kontrollera hemostasprover. LMH sätts ut helt. Transfusion av erythrocyter, plasma och andra blodkomponenter ges enligt gängse rutiner. Protaminsulfat, neutralisering av antikoagulantiaeffekt, är vanligtvis endast aktuellt vid överdosering av LMH, kontakta Koagulationsjouren, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Blödningsorsak utreds.

OBS! Trombosprofylax startas åter först när blödningsen är under kontroll. Dosjustering efter behov.

15.10 Heparininducerad trombocytopeni (HIT) vid graviditet och postpartum

Tillstånd med oväntad sänkning av trombocytantal med >50 % från utgångsvärdet hos patient som behandlas med heparin/LMH. Orsak är antikroppar av IgG-typ som binds till heparin och trombocyter och aktiverar trombocyterna. Stark misstanke föreligger om det inte finns annan förklaring till trombocytopenin eller patientens trombos bygger på sig. Diagnosen ställs med trombocyttaggregations test och HIT-antikroppstest av ELISA-typ. Konsultera Koagulationscentrum. LMH/heparin sätts ut omgående och ersätts med danaparoid (Orgaran) alternativt fondaparinux (Arixtra).

Se också [HIT typ 2 - heparininducerad trombocytopeni](#).

15.11 Allergi mot LMH vid graviditet

Vanligast är kliande rodnad vid injektionsstället men anafylaxi kan förekomma. I första hand byts dalteparin (Fragmin) mot tinzaparin (Innohep). Vid svårare allergi eller där byte till tinzaparin (Innohep) inte hjälper, byt till danaparoid (Orgaran) eller fondaparinux (Arixtra).

Kontakta erfaren obstetriker eller koagulationscentrum Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

16 Förkortningar/ordförklaringar

ADP (hämmare)

Adenosindiphosfat. ADP kan binda till receptor på trombocytytan och aktivera trombocyterna. Läkemedel t.ex. klopidogrel som blockerar trombocytreceptorn kallas ADP-receptorhämmare eller ADP-hämmare.

AK

Antikoagulation – behandling med alla typer av antikoagulantia.

AVK

AntiVitamin K – behandling med antikoagulantia som hämmar K-vitaminmetabolismen t.ex. warfarin (Waran).

APTT

Aktiverad partiell tromboplastintid. Koagulationstidsmätning med reagens känsligt för nivån av alla koagulationsfaktorer utom F VII och XIII. Förlängs vid behandling med flertalet antikoagulantia t.ex. warfarin, hepariner inklusive LMH, intravenösa och nya perorala trombinhämmare (dabigatran) och nya perorala faktor X-hämmare (rivaroxaban, apixaban).

ASA

Acetylsalicylsyra. I detta sammanhang avses den trombocyt-funktionshämmande effekten. ASA blockerar enzymet cyklooxygenas i trombocyterna under trombocytens livstid.

CAT

Cancerassocierad trombos

CTEPH

Kronisk Tromboembolisk Pulmonell Hypertension

DOAK

Direktverkande Orala Antikoagulantia, synonym med NOAK.

DT

Datortomografi

DVT

Djup ventrombos. Syftar oftast på blodpropp i djupa vener i ben och arm men innefattar blodpropp i vener i olika delar av kroppen. *Vena femoralis superficialis* tillhör benets djupa vener. Till ytliga vener räknas t.ex. *v. saphena magna* och *v. saphena parva*.

eGFR

Estimated Glomerular Filtration Rate. Estimerad (uppskattad) glomerulusfiltration. En indirekt beräkning av glomerulus-filtrationen med som funktion av kreatinin och/eller cystatin C, kön och ålder. Ger väsentligen samma information som beräkning av kreatininclearance.

HIT

Heparininducerad trombocytopeni.

LMH

Lågmolekylärt heparin. Derivat av naturligt fullängdsheparin med kortare molekyllängd. Hämmar faktor X och i viss utsträckning faktor II (trombin). Förutsätter att patienten har >60 % av normal antitrombinnivå i blodet för full effekt.

Arixta är ett ”syntetiskt” LMH med kort molekyllängd och är också beroende av antitrombin för sin funktion. Inaktiverar enbart faktor X.

MRI

Magnetisk resonanstomografi

NOAK

”Non Vitamin K Oral Anticoagulant”, synonym med DOAK.

NSAID

“Non steroidal anti-inflammatory drugs”. Typexempel: Ibuprofen som hämmar trombocyternas cyklooxygenas reversibelt vilket innebär att trombocytfunktionen normaliseras när läkemedlet försvunnit ur blodet. De vanligaste receptfria läkemedlen är utsöndrade inom 36 timmar efter tablettintag.

PCC

Protrombinkomplexkoncentrat

PK(INR)

Protrombinkomplex angivet som kvot – International Normalized Ratio. I Norden anger INR-värdet den samlade effekten av de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna II, VII och X. Används för bedömning av leverfunktion och för att styra behandling med AVK-läkemedel.

PVT

Portavenstrombos

SSRI

Selective Serotonin Reuptake Inhibitor – läkemedel mot depression och panikångest.

SVT

Superficial vein thrombosis, tromboflebit.

TE

Tromboembolism

TPK

Trombocytantal.

VTE

Venös tromboembolism. Samlingsbegrepp för djup ventrombos och lungemboli.

17 Innehållsansvariga och författare

Stort tack till Lennart Stigendal och Henry Eriksson för mångårigt arbete som lett fram till nuvarande terapiråd

Fariba Baghaei, Sofia Ekdahl och Katarina Glise Sandblad

Innehållsansvariga

Fariba Baghaei, ÖL Sektionen för Hematologi och Koagulation SU/Sahlgrenska

Sofia Ekdahl, ÖL, Sektionen för Hematologi och Tromboembolism SU/Östra

Medförfattare

Sven-Erik Bartfay, ÖL, VO Kardiologi SU/Sahlgrenska

Valerie Bockisch, ÖL, Sektionen för Hematologi och Tromboembolism SU/Östra

Jonas Feldthusen, ÖL, Akutmedicin NU-sjukvården

Katarina Glise Sandblad, Specialistläkare, Sektionen för Hematologi och Tromboembolism SU/Östra

Anna Hagman, ÖL, Mödrahälsovård, Regionhälsan VGR

Margareta Hellgren, Prof emer, Obstetrik, Kvinnokliniken/SU

Clara Hjalmarsson, ÖL, VO Kardiologi SU/Sahlgrenska

Anna Olsson, ÖL, Sektionen för Hematologi och Koagulation SU/Sahlgrenska

Vladimir Radulovic, ÖL, Sektionen för Hematologi och Koagulation SU/Sahlgrenska

Maria Revelj, ÖL, Obstetrik, Kvinnokliniken/SU

Kristina Tempelman Svennerholm, ÖL, Anestesi/Operation och Intensivvård SU/Sahlgrenska

Jan Sörbo, ÖL, Klinisk Fysiologi, SU

Mazdak Tavoly, ÖL, Akutmedicin och Geriatrik SU/Sahlgrenska

Piotr Matusik, ÖL, Hematologi, Borås

Tack till

Peter Kålebo, Röntgenkliniken SU/Ö.

Nikolaos Papachrysos, Sektionen för gastroenterologi, SU/Ö

Erik Lindgren, Neurologen, SU/S

Kristian Smidfelt, Kärlkirurgen, SU/S