

Venös tromboembolism och antikoagulantibehandling hos vuxna och vid graviditet

Fastställt december 2025 av Läkemedelskommittén i Västra Götalandsregionen. Giltig t.o.m. december 2027.

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

1	DJUP VENTROMBOS (DVT)	5
1.1	Bakgrund	5
1.2	Diagnostik.....	6
1.3	Verifierad DVT - handläggning på akutmottagningen	8
1.4	Behandling	9
1.4.1	Poliklinisk behandling eller slutenvård?.....	9
1.4.2	Val av läkemedel.....	9
1.4.3	Behandling av DVT vid uttalat lokalstatus	9
1.4.4	Filter i vena cava inferior (cavafilter)	10
1.4.5	Mobilisering efter DVT	10
1.4.6	Kompressionsbehandling	10
1.5	Uppföljning DVT (återbesök, utredning).....	11
1.5.1	Behandlingstider för venös tromboembolism	12
2	LUNGEMBOLI	14
2.1	Bakgrund	14
2.2	Diagnostik.....	15
2.3	Riskstratifiering vid lungemboli	17
2.4	Handläggning på akutmottagningen – verifierad lungemboli	18
2.5	Högrisk-lungemboli	19
2.5.1	Bakgrund och diagnos.....	19
2.5.2	Trombolys	19
2.5.3	Behandling då trombolys bedöms kontraindicerad eller inte haft effekt.....	20
2.5.4	Omhändertagande innan, under och efter trombolys.....	22
2.6	Hög intermediärrisk	23
2.7	Låg intermediärrisk och lågrisk-lungemboli.....	24
2.8	Omhändertagande och mobilisering.....	25
2.9	Uppföljning.....	25
2.9.1	Återbesök.....	25
2.9.2	Behandlingstider	26
3	KRONISK TROMBOEMBOLISK PULMONELL SJUKDOM (CTEPD)	27
4	ÖVRIGA TROMBOSER	29
4.1	Muskelvenstrombos.....	29
4.2	Tromboflebit med påvisad trombos (SVT).....	29
4.3	Armvenstrombos.....	31
4.4	Trombos vid central venös infarkt.....	31
4.5	Retinalvenstrombos.....	31
4.6	Cerebral ventrombos/sinustrombos	31
4.7	V. Jugularis-trombos (halsvenstrombos)	32
4.8	V. Cava superior-trombos	32
4.9	Bukvenstrombos	33

5	CANCERASSOCIERAD TROMBOS (CAT)	36
5.1	Bakgrund	36
5.2	Behandling:.....	36
6	LÄKEMEDEL VID VTE	38
6.1	Fördjupad information om DOAK (NOAK)	38
6.1.1	<i>Faktor Xa-hämmare</i>	38
6.1.2	<i>Trombinhämmare</i>	39
6.1.3	<i>DOAK Interaktioner</i>	39
6.1.2	<i>DOAK och resektioner av gastrointestinalkanal</i>	39
6.1.3	<i>DOAK och obesitas</i>	40
6.2	Heparininfusion.....	40
6.3	Lågmolekylärt heparin (LMH).....	42
6.3.2	<i>Doseringsanvisningar för LMH vid behandling av VTE</i>	42
6.1.4	<i>Fondaparinux (Arixtra)</i>	43
6.1.5	<i>Provtagning anti-FXa-aktivitet (analys: P-Heparin, LM (aFXa)</i>	43
6.3.3	<i>LMH och sänkt trombocytantal</i>	44
6.4	Warfarinbehandling	44
6.4.2	<i>Start och praktiskt genomförande av warfarin-behandling</i>	44
6.1.6	<i>Dosering av warfarin</i>	45
6.1.7	<i>Interaktioner mellan warfarin och andra läkemedel inklusive naturläkemedel</i>	46
7	KIRURGI OCH ANTIKOAGULANTIABEHANDLING	47
7.1	Kirurgi vid behandling med warfarineller LMH	47
7.2	Ersättningsprofylax (bridging) med LMH vid warfarinbehandling.....	48
7.3	Handläggning av DOAK (NOAK) vid kirurgi	50
7.4	Återinsättning av antikoagulantia efter kirurgi	50
7.5	Kirurgi efter venös tromboembolism	51
7.6	Peroral antikoagulantia och ECT	51
8	PREVENTION AV VTE VID AKUT MEDICINSK SJUKDOM	52
9	RESOR OCH VENÖS TROMBOEMBOLISM	53
10	BLÖDNINGSKOMPLIKATIONER VID ANTIKOAGULANTIABEHANDLING	53
10.1	Initial bedömning och behandling vid blödning	53
10.2	Specifika råd för olika antikoagulantia.....	55
11	KOAGULATIONSUTREDNING VID VTE	57
11.1	Analyser vid koagulationsutredning	57
11.2	Påverkan av antikoagulantia på analysresultat.....	57
11.3	Handläggning vid påvisad koagulationsrubbnig.....	58
12	TRANEXAMSYRA VID BEHANDLING MED ANTIKOAGULANTIA	59
13	HIT (TYP II) – HEPARININDUCERAD TROMBOCYTOPENI	60
14	ÖSTROGENBEHANDLING OCH VENÖS TROMBOEMBOLISM	62
15	VENÖS TROMBOEMBOLISM OCH GRAVIDITET	63
15.1	Diagnostik av VTE vid graviditet.....	63
15.1.1	<i>Diagnostiska metoder och riskbedömning</i>	63
15.1.2	<i>DVT-diagnostik under graviditet</i>	64
15.1.3	<i>Lungemboli</i>	65
15.1.4	<i>Trombos i cerebrala vener (sinustrombos)</i>	66
15.2	Behandling av VTE under graviditet	66
15.2.1	<i>Antikoagulantia-behandling</i>	66
15.2.2	<i>Behandling hos gravid av lungemboli med stabil cirkulation, DVT i nedre och övre extremiteter och/eller bäcken vener</i>	67
15.2.3	<i>Behandling hos gravida vid komplicerad VTE eller lungemboli</i>	68
15.2.4	<i>Mobilisering och kompressionsstrumpa</i>	68
15.3	Handläggning av partus vid terapeutisk antikoagulantia-behandling.....	69
15.4	Handläggning post partum av mödrar med antikoagulantia p.g.a. VTE	70
15.5	Åtgärder avseende barn till mödrar med trombos under graviditet	71
15.6	Tromboflebiter under graviditet och postpartum.....	71
15.7	Trombofiliutredning vid VTE under graviditet eller postpartum samt vid hereditet.....	73
15.8	Trombosprofylax vid graviditet.....	74
15.8.1	<i>Bedömning av risk för VTE under graviditet och puerperium</i>	74
15.8.2	<i>Trombosprofylax vid förhöjd risk för VTE under graviditet</i>	75
15.8.3	<i>Trombosprofylax med LMH vid graviditet med ökad risk för VTE eller tidigare VTE</i>	76

15.8.4	Handläggning av trombosprofylax vid partus	77
15.8.5	Epidural/spinal anestesi (EDA/spinal) vid trombosprofylax.....	77
15.8.6	Trombosprofylax vid sectio	78
15.8.7	Trombosprofylax postpartum	79
15.9	Blödningskomplikation vid antikoagulantibehandling	80
15.10	Heparininducerad trombocytopeni (HIT) vid graviditet och postpartum	80
15.11	Allergi mot LMH vid graviditet	80
16	FÖRKORTNINGAR/ORDFÖRKLARINGAR	81
17	INNEHÅLLSANSVARIGA OCH FÖRFATTARE.....	83

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/puerperium).

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 den diagnostiska fasen och i uppföljningsfasen då man ska bedöma återfallsrisken för VTE.

Tabell 1.1 Riskfaktorer indelade i starka och svaga respektive tillfälliga och bestående¹

Starka riskfaktorer		Svaga riskfaktorer	
Tillfälliga	Bestående	Tillfälliga	Bestående
Kejsarsnitt	Aktiv cancer	Vårdhems/insitutionsboende	Kroniska inflammatoriska sjukdomar
Heparininducerad trombocytopeni	Antifosfolipidsyndrom	Kortare immobilisering t ex längre flyg/tåg/bussresa	Vårdhems/insitutionsboende
Sjukhusvård för akut sjukdom		Östrogenbehandling	Fetma
Större trauma eller fraktur		Infektion	Egen/familjehistorik av VTE
Förlängd immobilisering (sängbunden >3 dygn)		Mindre trauma eller fraktur	Pacemakerinsättning
Kirurgi > 30minuter		Pacemakerinsättning	
		Kirurgi <30 min	
		Graviditet och puerperium	
		Venkateter, exempelvis CVK, Picc-line.	

Symtom/tecken vid DVT (dock ospecifika)

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

¹ Khan. Venous thromboembolism. Lancet. 2021.

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.

Tabell 1.2

Anamnes/fynd	Poäng
Malignitet (under senaste 6 månaderna 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 symtomatiska 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! 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

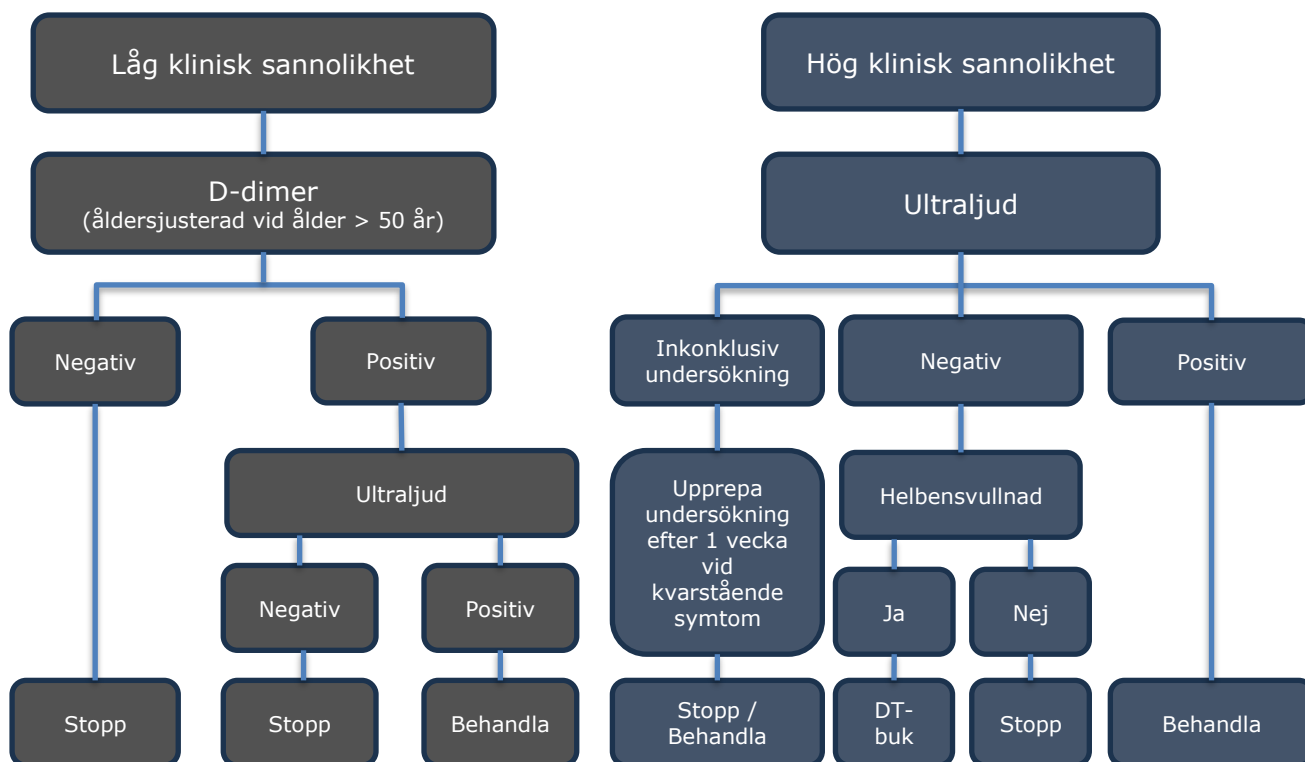


Fig. 1.1 Utredningsalgoritm vid misstanke om djup ventrombos. DT= datortomografi.

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 (nedbrytnings-produkt 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). D-dimer ska enbart analyseras vid låg klinisk sannolikhet. 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):

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

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

Bilddiagnostik

Ultraljud

Ensidig bensvullnad kan bero på isolerad bäckenvenstrombos (gravitet/p-piller, höftoperation) som inte detekteras vid proximal ultraljudsundersökning från ljumsken till *v. poplitea*. Eventuellt kan datortomografi (DT) av buken vara nödvändig för att utesluta isolerad bäckenvenstrombos.

Om ultraljud inte kan genomföras samma dag, ge antikoagulantia i väntan på undersökning.

Datortomografi (DT)

Komplement till ultraljud vid misstanke om trombos i bäcken eller venerna i buken, exempelvis då trombotoppen 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-angiografi för värdering av ev. samtidiga venösa infarkter

Graviditet: MR utan i.v. kontrast, komplement till ultraljud vid 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.

Armvenstrombos: MR av oklar betydelse

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 lokalisering 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 som DT och ultraljudsundersökningar av olika kärlområden.

1.3 Verifierad DVT - handläggning på akutmottagningen

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.

Handläggning:

1. Riktad anamnes och status med tanke på malignitet.
2. Patientinformation (muntlig + broschyr).
3. Recept på vald antikoagulantibehandling för minst 3 månader.
4. Kompressionsstrumpa klass 1.
5. Majoriteten av patienterna med DVT behöver inte inläggning. Remiss till trombosmottagning för samtliga patienter utom vid:
 - a. Distal DVT med starkt tillfälligt provocerande riskfaktor. Patienten behöver inte remitteras till trombosmottagning, remiss skickas till primärvården. I remissen ska information framgå rörande utlösande orsak samt planerad behandlingstid.
 - b. Pågående onkologisk behandling; remiss skickas till onkologmottagning istället för trombosmottagning.
6. Koagulationsutredning genomförs vanligen inte akut, utan beslut om detta fattas vid uppföljande besök på trombosmottagningen (se [Koagulationsutredning vid VTE](#) nedan). Undantag är antitrombin som kan kontrolleras akut/subakut vid allvarlig/ovanlig VTE hos personer under 50 år. Sänkt antitrombinnivå kan medföra heparinresistens och utebliven effekt av behandling med heparin/LMH.

1.4 Behandling

1.4.1 Poliklinisk behandling eller slutenvård?

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

1.4.2 Val av läkemedel

Förstahandsval är Direktverkande Orala Antikoagulantia, DOAK (NOAK). Undantag är patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 15) eller stark misstanke om antifosfolipidsyndrom, där warfarin är förstahandsval. Vid hög blödningsrisk kan LMH övervägas. För råd rörande patienter med cancer, se separat kapitel Cancerassocierad VTE. För behandling av gravida, se separat kapitel.

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

Olika behandlingsalternativ (DOAK som förstahandsval):

- Rivaroxaban 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 LMH i minst 5 dagar.
- Dabigatran 150 mg x2, EFTER initial behandling med LMH i minst 5 dagar.
- Warfarin, initialt i kombination med LMH tills terapeutiskt PK(INR) (2-3) uppnåtts, 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 lupusantikoagulans, kardiolipin- eller beta-2-glykoprotein 1-antikroppar bör patienten behandlas med LMH + warfarin; ökad recidivrisk vid behandling med DOAK.
- Heparininfusion övervägs undantagsvis initialt vid:
 - Pågående blödning/hög blödningsrisk.
 - Omfattande trombos där trombolys diskuteras.

1.4.3 Behandling av DVT vid uttalat lokalstatus

Kontakta kärlkirurkonsult vid uttalat lokalstatus (t.ex. flegmasi, dvs artärpåverkan.).

Kateterbaserad lokal trombolys eller annan kateterledd behandling

Tillgängliga randomiserade studier har inte övertygande påvisat att kateterbaserad regional trombolys förbättrar symtomen och minskar risken för post-trombotiskt syndrom jämfört med antikoagulation, varför enbart antikoagulantia är förstahandsval. 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 bedömas av kärlkirurg. Symtomduration bör vara mindre än två veckor och distala poplitea ska helst vara öppetstående. Patienter som genomgått kateterledd behandling behöver antikoagulantia i minst 3-6 månader, precis som andra patienter.

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.

1.4.4 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 cavafilter hos patienter som tolererar fulldos antikoagulantia. 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.

1.4.5 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.

1.4.6 Kompressionsbehandling

Evidensen för kompressionsstrumpor är dålig, det finns inte evidens för att användandet minskar utvecklingen 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 knäveckket, 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)

Vid svullnad av underbenet görs byte till klass 2-strumpa. Vid frånvaro av 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 kompression fortsätta med klass 2 i ytterligare minst 3 månader.

Patienter som trots klass 1-strumpa har besvär med svullnad eller har varicer bör byta till klass 2.

- Klass 2 strumpa används i minst 6 månader. Ev. långtidsbehandling beror på patientens besvär med/utan strumpa och diskuteras vid läkarbesök.

1.5 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 (se Cancerscreening nedan)).
2. Remittera patienten till kärlkirurg vid venöst sår, utbredda varicer med samtidiga posttrombotiska besvär eller iliaca/cavatrombos med kraftig kvarstående svullnad eller värk efter 6 månader.
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. Kontrollera att akutstrumpan har bytts till klass 2 för kompression som pågått längre än 1 månad. 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 lokalisation, förekomst av allvarlig trombofili i släkten (t.ex. antitrombinbrist) eller samtidig förekomst av antifosfolipidsyndrom (APS). För provtagning i samband med behandling, se Koagulationsutredning vid VTE
6. Utremittera till primärvården om beslut fattas att patienten ska behandlas tills vidare och patienten är symtomfri. 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, kreatinin och ALAT. Blodtryck kontrolleras. Följsamhet till behandling, 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/lungemboli visar sig ha en tidigare okänd bakom-liggande cancersjukdom. Omfattande cancerscreening har i studier inte visats ge förbättrad överlevnad. Allmän kroppslig undersökning samt rutinprovtagning bör genomföras. Vid symtom görs mer riktad undersökning inklusive eventuella röntgenundersökningar. Vid misstanke om cancer överväg att inleda behandlingen med LMH.

Provtagning: Blodstatus SR, elstatus inkl. S-Kalcium och S-Kreatinin, leverstatus, urinsticka vid klinisk misstanke om njur- eller annan urinvägssjukdom, PSA hos män > 50 år.

Vid sidan av detta genomförs:

1. Poliklinisk gynekologkonsult vid proximal oprovocerad DVT och anamnes/status som indikerar aktuell gynekologisk sjukdom (t.ex. resistens i buken, nytillkommet oregelbundna/postmenopausala blödningar, samlagsblödningar, nytillkomna trängningar utan annan förklaring) .
2. Poliklinisk lungröntgen vid anamnes/status som indikerar lungsjukdom eller om patienten är rökare.
3. Följer patienten cancerscreeningundersökningar? Cellprovskontroller (kvinnor 23–49 år), mammografi (kvinnor 40–74 år).

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

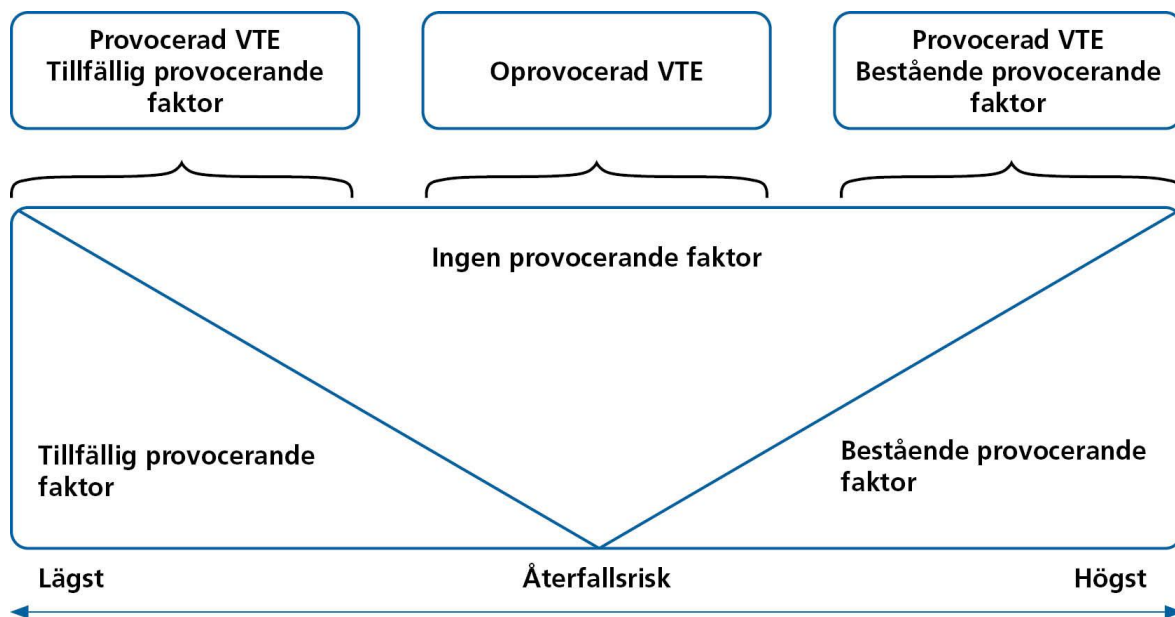


Fig 1.2

- 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. Flera poängsystem finns tillgängliga (Vienna score, HERDOO2, DASH-score). Nyttan av dessa har dock inte fastställts då olika D-dimergränser och analysmetoder har använts i studier och används sällan i klinisk rutin i Sverige.
- 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 är att återfallsrisken i en del studier visat sig korrelera till kvarstående venös obstruktion och konsekvenserna kan bli stora även av en liten pålagring när öppetstående lumen är litet.

Blödningsrisk

För VTE-patienter som behandlas med DOAK 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

Tabell 1.3

Lokalisation:	Behandlingstid:
Liten DVT nedom v. poplitea (=distal)	
Helt besvärsfri patient som haft tillfällig riskfaktor	3 månader
Alla övriga förstagångs-DVT	3-6 månader, ev tillsvidare.
Armvenstrombos	3 (-6 månader)

Långtidsbehandling ("tills vidare")

Rekommenderas vid:

- Kvarstående riskfaktor, t.ex. malignitet eller betydelsefull koagulationsdefekt. Se Koagulationsutredning vid VTE, nedan.

Övervägs 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 sekvele kan man överväga avstå från långtidsbehandling.
- Kvarstående riskfaktor exempelvis aktiv kronisk inflammatorisk sjukdom eller grav övervikt.

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

Doser vid dosreduktion:

- rivaroxaban: 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

2.1 Bakgrund

Förekomst

Incidensen av venös tromboembolism är 1–3/1000/år varav 1/3 är lungemboli. Incidensen är lika för män och kvinnor, men något högre för yngre kvinnor p.g.a. p-piller, graviditet och puerperium. Lungemboli 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 eller trombosuppkomst i lungan kan också föreligga.

Riskfaktorer

Se Riskfaktorer för DVT (avsnitt 1.1).

Symtom

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

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

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

Differentialdiagnoser

Tabell 2.1 Möjliga differentialdiagnoser att överväga:

Akut dyspné	Pleuritmärta	Hemoptys	Högersvikt/Chock
Astma	Pleurit	Tumör	Hjärtinfarkt
Hjärtsvikt	Perikardit	Pneumoni	Större blödning
Pneumothorax	Pneumothorax	Mitralisstenos	Tamponad
Pneumoni	Pneumoni	Bronkit	Sepsis
Bronkit	Tumör	Tbc	Myokardit
Ischemisk hjärtsjukdom	Subfrenisk abscess		Pneumoni vid KOL
	Revbensfraktur		Aortadissektion
			Ventilpneumothorax

2.2 Diagnostik

Det finns ett flertal olika poängsystem/diagnostiska algoritmer som kan användas i samband med utredning och diagnostik av lungemboli. 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 lungemboli 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 lungemboli på svenska akutmottagningar. Vi rekommenderar därför INTE att PERC används rutinmässigt.

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

Tabell 2.2 Validerat poängsystem för beräkning av klinisk sannolikhet för lungemboli.

Klinik	Poäng
Malignitet, under behandling senaste 6 månaderna 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
Puls > 100 per minut	1,5
Tidigare verifierad lungemboli/DVT	1,5
Hemoptys	1
Lungemboli minst lika sannolik som alternativ diagnos	3
Summa poäng	
Hög klinisk sannolikhet	> 4
Låg klinisk sannolikhet	≤ 4

OBS! *Handläggning av misstänkt lungemboli hos gravida, se **Venös tromboembolism och graviditet**.*

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.

Utredning av lungemboli

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

Vid hög klinisk misstanke enligt Wells eller egen bedömning ska LMH ges före radiologisk undersökning; halvdos eller heldos. I de fall halvdos givits är det viktigt att man kompletterar med resterande dos LMH, ifall diagnosen lungemboli fastställs.

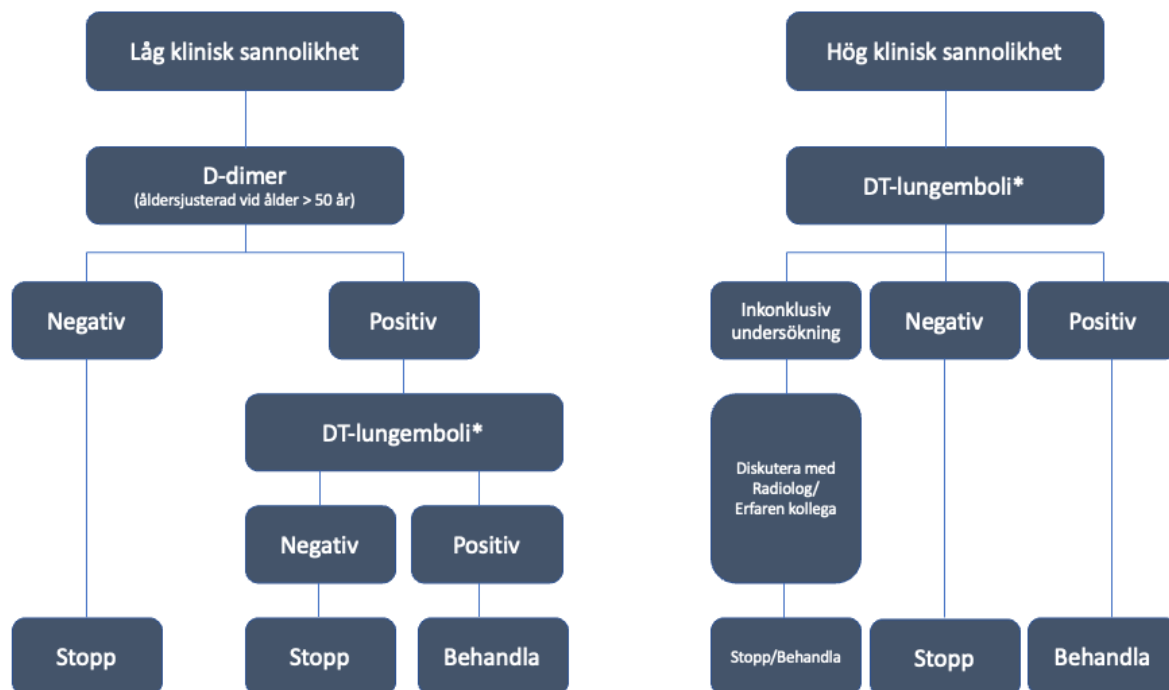


Fig. 2.1 * DT-lungemboli eller lungskintigrafi beroende på lokala rutiner, tillgänglighet och/eller ev. kontraindikationer (exempelvis kontrastallergi, myastenia gravis eller njursvikt)

Kommentar kring diagnostiska metoder

DT-lungemboli ska alltid göras urakut vid instabil hemodynamik (definition 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. Skintigrafi är ett alternativ vid nedsatt eGFR, viktigt dock att behandlingen startas direkt, i väntan på skintigrafi.

POX, blodgas, lungröntgen och EKG kan vara normala och utgör inget diagnostiskt alternativ till ovanstående metoder.

2.3 Riskstratifiering vid lungemboli

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.

Lungembolipatienter kan delas in i högriskpatienter, patienter med hög och låg intermediär risk och lågriskpatienter. Indelningen baseras på hemodynamik, högerkammardysfunktion/-påverkan och biokemiska markörer för intermediärpatienter (se nedanstående tabell). Lågriskpatienter identifieras främst med kliniska parametrar, se nedan.

Tabell 2.3

Kategori	*Hemodynamisk instabilitet	Högerkammarpåverkan på CT eller UCG	Förhöjda biomarkörer Troponin I eller T
Högrisk	Ja	Ja	Ja
Hög intermediärrisk	Nej	Ja	Ja
Låg intermediärrisk	Nej	Enbart en eller ingen	
Lågrisk	Nej	Behöver ej testas – om testad negativ	

Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) score är främst utvecklat för att bedöma risken för död inom 30 dagar och kan användas för bedömning rörande om en patient tillhör lågriskkategori 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
- Syrgassaturation < 90 %

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

2.4 Handläggning på akutmottagningen – verifierad lungemboli

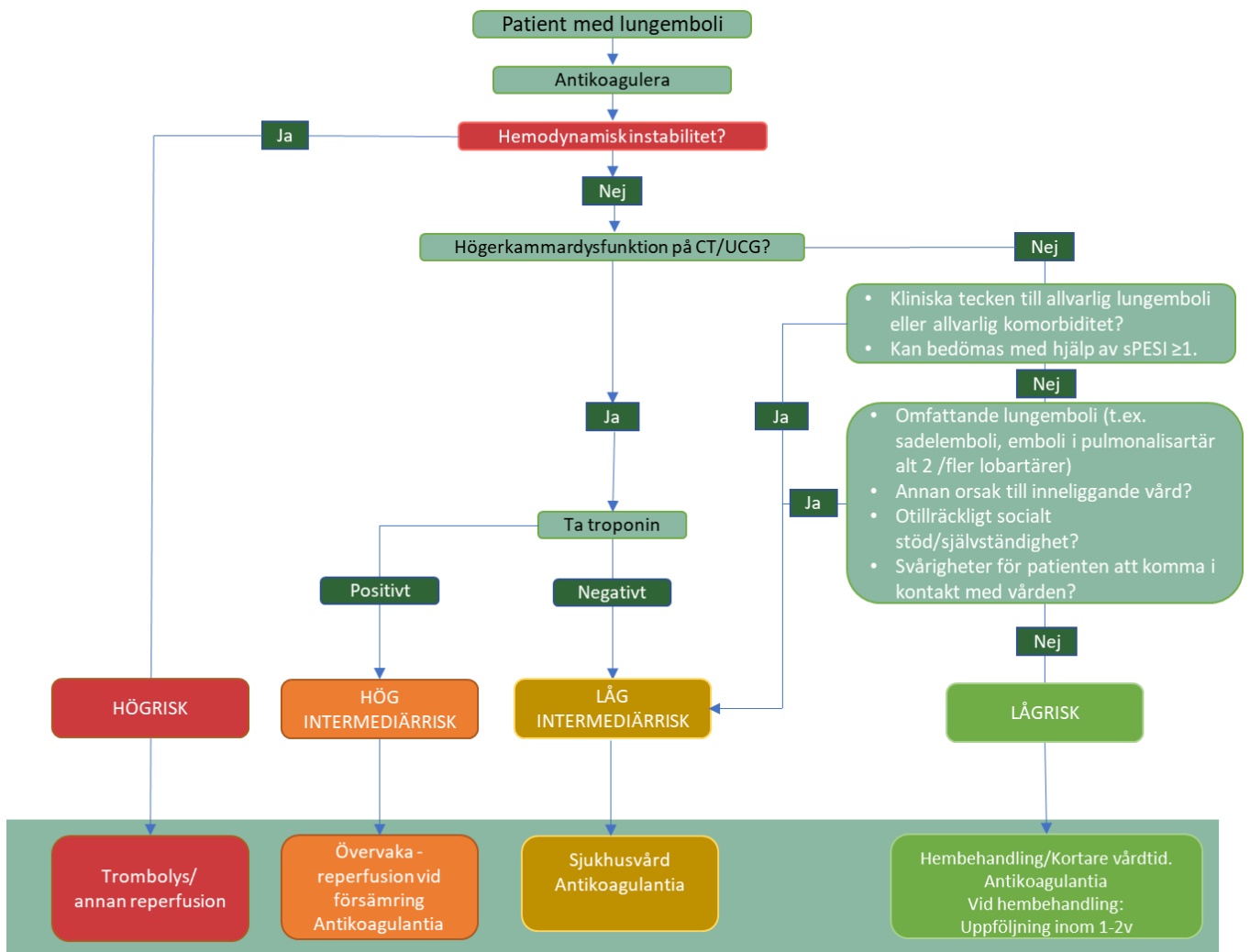


Fig. 2.2 Handläggning lungemboli. Tänk på följande:

1. Riskstratifiera patienten. Vid högrisk lungemboli - gå vidare till Högrisk lungemboli.
2. Om patienten inte redan fått antikoagulantia - ge detta.
3. Lab i akutskedet: Hb, TPK, PK(INR), APTT, leverstatus och kreatinin. Vikt.
4. Fortsatt handläggning beroende på riskgrupp.

2.5 Högrisk-lungemboli

2.5.1 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 ökat syrgasbehov och sänkt koronarperfusion som snabbt resulterar i högerkammarschemi. 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.

Chock: Aktuellt systoliskt blodtryck < 90 mm Hg och kliniska tecken på hypoperfusion (t.ex. påverkat medvetande, kallsvettighet, förhöjt laktat) eller vasopressorbehov för att uppnå systoliskt blodtryck > 90 mm Hg.

Persisterande hypotoni: Blodtrycksfall > 40 mm Hg eller < 90 mm Hg under minst 15 min.

Behandling

Flödesschema finns på sidan 21. Förstahandsbehandling vid högrisk-lungemboli är intravenös trombolys följt av antikoagulation med heparininfusion eller LMH. Doseringsanvisningar för trombolys och antikoagulation, se nedan.

2.5.2 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 (50 ml). Denna lösning dras upp direkt i infusionspruta 50 mL.

- Om LMH/heparin givits startas alteplas 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 alteplas 0,6 mg/kg (max 50 mg) i.v. under 5–15 min, därefter infusion av resterande dos på totalt 120 min. Infoga normal total dos här eller hänvisa till Fass. Sammanlagd dos max 100 mg, max 1,5 mg/kg vid vikt < 65 kg.

Hypotensiv men stabil patient

Vid hypotension med adekvat perfusion med låg/måttlig dos vasopressor:

- Bolus alteplas 10 mg i.v. på 2 min, därefter infusion 90 mg på 120 min (normaldos enligt Fass). Sammanlagd dos max 1,5 mg/kg vid vikt < 65 kg).

Patient med ökad blödningsrisk

Vid t.ex. relativ kontraindikation p.g.a. blödningsrisk :

- Infusion alteplas 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-/epiduralpunktion de senaste 48 timmarna
- Aktiv blödning/känd blödningsbenägenhet

Relativa kontraindikationer

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

2.5.3 Behandling då trombolys bedöms kontraindicerad eller inte haft effekt

Vid allvarlig kontraindikation mot trombolys eller utebliven effekt av given trombolys finns behandlingsalternativen kateterledd intervention eller kirurgisk embolektomi. ECMO kan ges överbryggande tills annan terapi är möjlig. Dessa avancerade behandlingsalternativ finns enbart tillgängliga på Sahlgrenska Universitetssjukhuset (SU).

Det finns flera olika kateterbehandlingar; aspirationstrombektomi, kateterledd lokal trombolys, kateterledd ultraljudsassisterad lokal trombolys. Av dessa behandlingar dominerar aspirationstrombektomi nationellt och internationellt och är den behandling som idag finns tillgänglig på SU.

Prospektiva studier utan jämförelsegrupp har visat fördelaktiga resultat vad gäller blödningsskomplikationer för kateterledd intervention. Idag finns inga tillgängliga data rörande effekt för kateterledd behandling jämfört med trombolys. Flera randomiserade studier pågår, främst på intermediär- och högriskpatienter.

Rekommenderat tillvägagångssätt för att efterhöra om dessa behandlingar är indicerade är kontakt med ansvarig specialistläkare på centralintensivvården (SLIV) på SU/Sahlgrenska (nås via växeln). För patienter som redan befinner sig på SU, se [Rutindokument SU9805-1593997-1232](#).

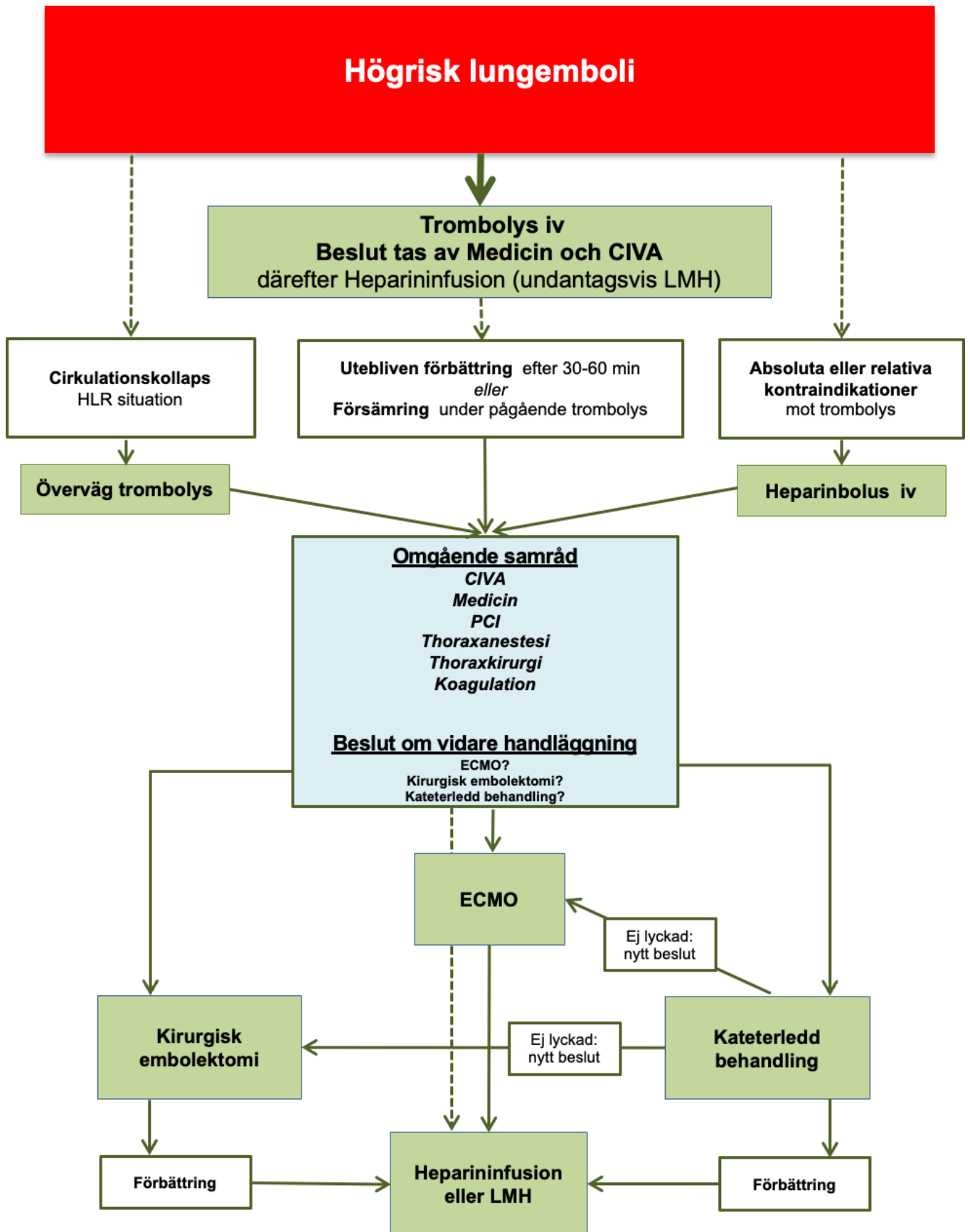


Fig. 2.3 Högrisk lungemboli

2.5.4 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 subkutana injektioner. All intravenös provtagning ska efterföljas av tryckförband 10–20 min.
2. Eftersom instabila patienter med lungemboli har akut pulmonell hypertension och HK-svikt kan sövning med vanliga kärldilaterande induktionsmedel och sedan övertrycksventilation förvärra situationen. Intubation bör undvikas, men om det är oundvikligt efter att non-invasiva understöd provats bör patienten induceras på ketamin med pågående noradrenalininfusion. Vid respiratorvård bör man använda lägre PEEP och tidalvolym.

Handläggning efter alteplasbehandling

1. *Patienter som INTE fått LMH före alteplas (Actilyse)*
Sätt in LMH i fulldos 60 min efter avslutad infusion med alteplas, men ge halv dygnsdos var 12:e timma tills patienten är stabil, därefter kan övergång till endos ske, under förutsättning att kliniska blödningstecken saknas.
2. *Patienter som fått LMH före alteplas*
Fortsätt med fulldos LMH efter avslutad alteplasinfusion, men ge halv dygnsdos var 12:e timma tills patienten är stabil, varvid 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-injektion ges tidigast 12 timmar efter senaste dos.
3. *Patienter som fått heparininfusion före alteplas*
Heparininfusion återstartas 60 min efter avslutad alteplasinfusion. Ingen bolusdos. Detta under förutsättning att patienten inte uppvisat några kliniska blödningstecken.
Övergång från heparin till LMH görs något dygn efter avslutad alteplasinfusion, om patienten är cirkulatoriskt stabil och inte har kliniskt betydelsefull blödning. Om senaste APTT är över 100* s ges LMH i fulldos 2 timmar efter avslutad heparininfusion. Om senaste APTT är inom eller under 100* s ges LMH 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.

Övervaka 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 trombolysen och handlägg 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 $\geq 80 \times 10^9$ /L.
- Vid fibrinogen < 2,0 g/L och fortsatt blödning ges 4 g fibrinogenkoncentrat

(Fibryga/Riastap/Fibclot) 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 trombolys och handlägg enligt nedan:

- 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 trombocyt koncentrat efter behov. Mål-Hb ≥ 100 g/L och TPK ≥ 80 x 10⁹/L.

2.6 Hög intermediärrisk

Hög intermediärrisk utgör ca 15-20 % av lungemboli-patienterna. Det är en heterogen grupp där ca 15 % har ökad risk för försämring.

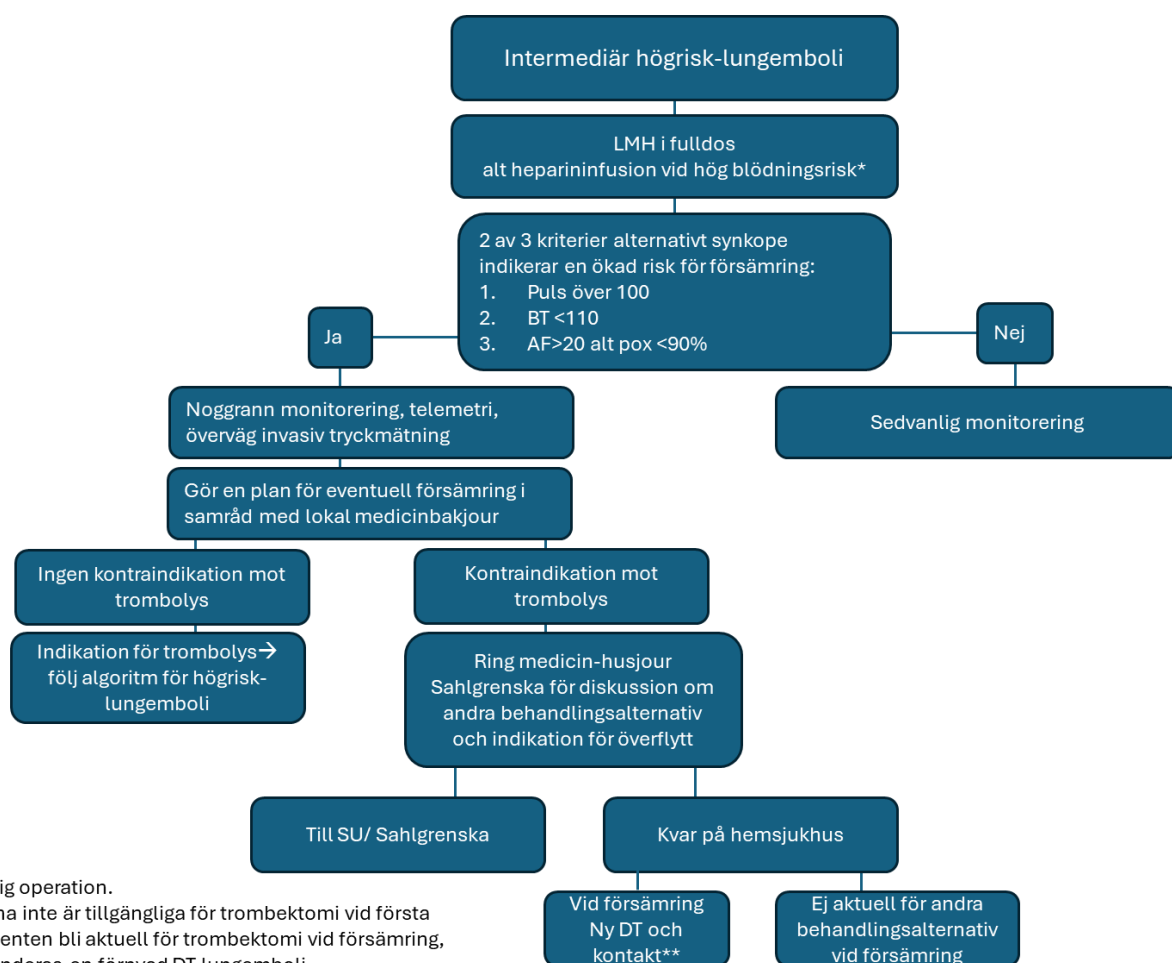


Fig. 2.4 Hög intermediärrisk

Följ patienten avseende puls, blodtryck och saturation (se figur för förslag). Flera faktorer har i studier visat sig vara prediktorer för försämring och mortalitet. Dessa är takykardi, hypotoni, takypné, och desaturation (se figur). Observera att synkope i anamnesen talar för ökad risk för försämring.

Välj i första hand LMH som behandling de första dygnet. Trombolys kan ges om patienten försämras trots 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 heparin vara att föredra, se [Heparininfusion](#) nedan.

Patienter med hög intermediärrisk-lungemboli som har kontraindikation mot trombolys och som uppvisar tecken som talar för ökad risk för försämring, kan vara aktuella för övertag SU/Sahlgrenska för trombektomiberedskap. Kontaktväg och förslag på handläggning ses i figur ovan.

2.7 Låg intermediärrisk och lågrisk-lungemboli

Skillnaden mellan låg intermediärrisk-lungemboli och lågrisk-lungemboli är antingen tecken på högerkammerbelastning eller klinisk bild som kan bedömas med t.ex. sPESI (se [Riskstratifiering vid lungemboli](#)). Lågrisk-lungemboli-patienter har s-PESI < 1 och inga tecken till högerkammerbelastning på bilddiagnostik. I lågrisk-lungemboli-gruppen är det inte nödvändigt att ta troponin eller NTproBNP.

Behandling:

DOAK (NOAK) (förstahandsval)

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

Vid aktiv cancer, se [Cancerassocierad trombos \(CAT\)](#).

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

LMH + DOAK alt. warfarin

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

LMH

- tinzaparin (Innohep) 175E/kg, 1x1
- dalteparin (Fragmin) 200E/kg, 1x1
- enoxaparin (Klexane) 1,5 mg/kg, 1x1

Samtliga LMH kan vid behov delas upp i 2-dos, vilket görs t.ex. vid hög blödningsrisk även om det inte finns en klar nytta evidensmässigt.

Handläggning:

Patienter med lågrisk-lungemboli kan bli aktuella för hembehandling. För att detta ska vara möjligt behöver patienten:

1. Vara kliniskt stabil och välmående. (Se flödesschema figur 2.2)
2. Ha tillräckligt socialt stöd alternativt självständighet att klara behandlingen.
3. Kunna komma i kontakt med vården snabbt vid ev. försämring och kunna följas upp inom 1-2 v på trombostmottagning.

2.8 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 COX-hämmare vara av värde. OBS! Tänk på blödningsrisken med COX-hämmare, överväg tillägg av protonpumpshämmare för att minska risken för blödande ulcus.

Naturalförlopp lungemboli

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 dock inte att man utreder patienterna för kvarvarande embolier för bedömningen av recidivrisk.

Vid kvarstående symtom efter den preliminära behandlingstiden, överväg utredning avseende kronisk tromboembolisk pulmonell sjukdom (CTEPD).

2.9 Uppföljning

2.9.1 Återbesök

1. Komplettera de riskfaktorer som saknas i journalen inför värdering av behandlingstid (hereditet, tidigare venös tromboembolism, immobilisering, trauma/kirurgi, hormonbehandling/graviditet, övervikt, malignitet (se [Cancerscreening](#))).
2. Värdera kvarstående andfåddhet, förslagsvis via Medical Research Councils dyspnoea scale (MRC). Vid kvarstående dyspné 3-6 månader efter lungemboli med fullgod antikoagulation, se [CTEPD](#).
3. 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 antifosfolipidsyndrom (APS). För provtagning i samband med behandling, se [Koagulationsutredning vid VTE](#).
4. Besluta om behandlingstid, se nedan.
5. Utremittera till primärvården om beslut fattas att patienten ska behandlas tills vidare 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. Följsamhet till behandling, problem med medicineringsen och blödningskomplikationer efterfrågas. Lokal AK-mottagning ska informeras vid förlängning, avslut eller utremittering av patienter med warfarin.

2.9.2 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 dyspné eller komorbiditeter bör också vägas in i bedömningen. Se tabell nedan samt, för fler detaljer, [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)/Högrisk lungemboli	Tills vidare

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

Långtidsbehandling (tills vidare)

Rekommenderas vid:

- CTEPD (se [Kronisk tromboembolisk pulmonell sjukdom \(CTEPD\)](#))
- Kvarstående riskfaktor, t.ex. malignitet eller betydelsefull koagulationsdefekt. Se [Koagulationsutredning vid VTE](#)
- Livshotande lungemboli

Övervägs vid:

- Upprepade DVT/lungemboli utan förklaring inom 10 års intervall
- Kvarstående riskfaktor, exempelvis aktiv kronisk inflammatorisk sjukdom eller grav övervikt
- Oprovocerad lungemboli
- Svår KOL eller hjärtsvikt

Vid tillsvidarebehandling kan dosreduktion övervägas vid behandling med rivaroxaban eller apixaban (Eliquis) hos patienter där recidivrisken inte är hög. Dosen bör inte reduceras vid svår trombofili, genomgången instabil lungemboli och/eller trombolys, upprepade oprovocerade proximala DVT/lugemboli, pulmonell hypertension eller kraftig övervikt (> 120 kg eller BMI över 40 kg/m²).

Doser vid dosreduktion:

- rivaroxaban: 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 sjukdom (CTEPD)

Kronisk tromboembolisk pulmonell sjukdom (CTEPD) är en paraplyterm som beskriver två olika former av kronisk pulmonell vaskulär obstruktion; *kronisk tromboembolisk pulmonell hypertention* (CTEPH) och *kronisk tromboembolisk sjukdom utan pulmonell hypertention*.

CTEPD uppstår när organiserade tromber från tidigare lungembolier inte försvinner utan istället blir fibrotiska och obstruerar lungartärerna. Trots adekvat antikoagulantibehandling är rekanalisering av lungkärlen ofullständig hos ca 25–50 % av alla patienter med akut lungemboli; de flesta av dessa patienter har dock ingen dyspné och fynden anses sakna klinisk relevans.

Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertention (CTEPH) är en sällsynt men allvarlig komplikation efter akut lungemboli som inte bör missas. Incidensen uppskattas till 13 fall per miljon invånare och år.

Kronisk tromboembolisk sjukdom utan pulmonell hypertention innebär kroniska trombotiska förändringar i lungornas blodkärl med ett normalt lungartärtryck i vila. De hemodynamiskt ”tysta” obstruktionerna leder till ansträngningsdyspné och träningsintolerans på grund av försämrade pulmonell vaskulär reserv och patologiskt stigande lungartärtryck vid arbetsbelastning. Vissa patienter med detta tillstånd kan bli aktuella för behandling som liknar den vid CTEPH, särskilt om symtomen är uttalade.

Risikfaktorer för CTEPD inkluderar:

- sedvanliga trombotiska riskfaktorer med övervikt för antifosfolipidsyndrom (hos ~10% av individerna med CTEPH), ökad faktor VIII och von Willebrandfaktor
- medicinska tillstånd såsom splenektomi, kroniska inflammatoriska sjukdomar, ventrikuloatriala shuntar, infektioner och cancer;
- icke-O-blodgrupper.

Det vanligaste symtomet som bör väcka misstanke om CTEPD är kvarstående dyspné i efterförloppet av akut lungemboli. När diagnosen CTEPD misstänks ska utredning initieras med UCG och lungscintigrafi, om möjligt SPECT i stället för planar lungscintigrafi. **OBS! Ett normalt resultat på SPECT utesluter CTEPH/CTEPD (negativt prediktivt värde ≈100 %).** För att ställa diagnosen CTEPH bör det både finnas **perfusionsdefekter** samt **förhöjt högerkammertryck**.

Vanligtvis ställs diagnosen CTEPD tidigast 6 månader efter DVT/lungemboli-diagnos med optimal anti-koagulantibehandling. 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 6 minuters gångtest eller ergospirometri.

Hos patienter med hög klinisk sannolikhet/ökad risk för venös tromboembolism, oförklarlig dyspné och/eller förhöjt NT-proBNP, kan diagnosen CTEPD misstänkas. Utredning kan erbjudas även i frånvaro av känd episod med akut DVT/lungemboli, då dessa kan ha missats. Andra vanligare differentialdiagnoser bör dock uteslutas i första hand.

Misstänkt CTEPD utreds på PAH-mottagningen, Verksamhet Thorax och Kardiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Remissen bör innehålla följande:

- Anamnes (inkl. vikt och längd, särskilt fokus på hereditet, koagulationsrubbningar, recidiverande VTE-episoder, malignitet, compliance till antikoagulantibehandling)
- Aktuell funktionsklass (NYHA eller beskrivning av symtomen)
- Vid normalt skattat högerkammertryck på UCG krävs även objektiv funktionsbedömning (ergospirometri/ 6-min gångprov)

Aktuella blodprovssvar (el-status, blodstatus, leverstatus, NT-proBNP)

- EKG (så aktuellt som möjligt), blodtryck, POX
- Svar (i original) på lungscintigrafi och UCG

- DT thorax
 - Det räcker oftast med den DT-undersökning som gjordes då man ställde diagnosen lungemboli, men vid normalt HK-tryck och CTEPD-misstanke behövs DT thorax enligt s.k kroniskt lungemboliprotokoll
- Spirometri med CO-diff. samt statiska och dynamiska lungvolym

Utredningen via PAH-teamet/SU brukar innefatta DT thorax enligt s.k. kroniskt lungemboliprotokoll, ergospirometri (om ej genomfört) samt högersidig hjärkateterisering inklusive eventuell konventionell pulmonalisangiografi. Efter genomförd utredning värderas patienter med CTEPH/CTEPD med avseende på kirurgiskt ingrepp, pulmonell endarterektomi (PEA), ballongangioplastik (BPA), eller farmakologisk PH-specifik behandling, enligt en multimodal behandlingsalgoritm. Patienter med CTEPH behandlas med antikoagulantia livslångt. Warfarin rekommenderas särskilt för CTEPH-patienter som också har antifosfolipidsyndrom. Behandling av hypoxi (som inducerar pulmonell vasokonstriktion) förbättrar arbetsförmågan och rekommenderas för att potentiellt förhindra försämring av PH.

Vid behov nås läkare på PAH-teamet via koordinatören på Hjärtmottagningen/SU.

4 Övriga tromboser

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 månader.

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. I ca 20 % 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 eller östrogenbehandling och kan ses vid Behçets sjukdom.
- Ökad prevalens vid samtidig koagulationsrubbnings och speciellt vid Protein C- och S-brist samt homozygoti för FV–Leiden mutation.
- Migrerande SVT i både ben och armar är malignitetstecken.

Utredning:

Lab

D-dimer: Det är ej studerat om negativ D-dimer kan utesluta DVT hos en patient med misstänkt SVT, därför rekommenderas inte provtagning.

Sedvanliga prover inför behandlingsstart som vid misstänkt DVT.

Bilddiagnostik

Ultraljud. Den kliniska bilden är ofta typisk, men med enbart klinisk diagnos av SVT är det ofta svårt att bedöma dess utbredning och förekomst av DVT. En ultraljudsundersökning ska besvara tre frågeställningar:

- Finns det en samtidig DVT?
- Var befinner sig SVTn (*saphena magna/parva*, perforanter, ytligare vener) OCH hur långt är avståndet till saphenofemorala eller saphenopopliteala övergången?
- Hur lång är SVTn?

Utfallet av dessa frågeställningar är avgörande för behandlingsval.

Observera att samtliga gravida patienter med SVT ska genomgå ultraljudsundersökning.

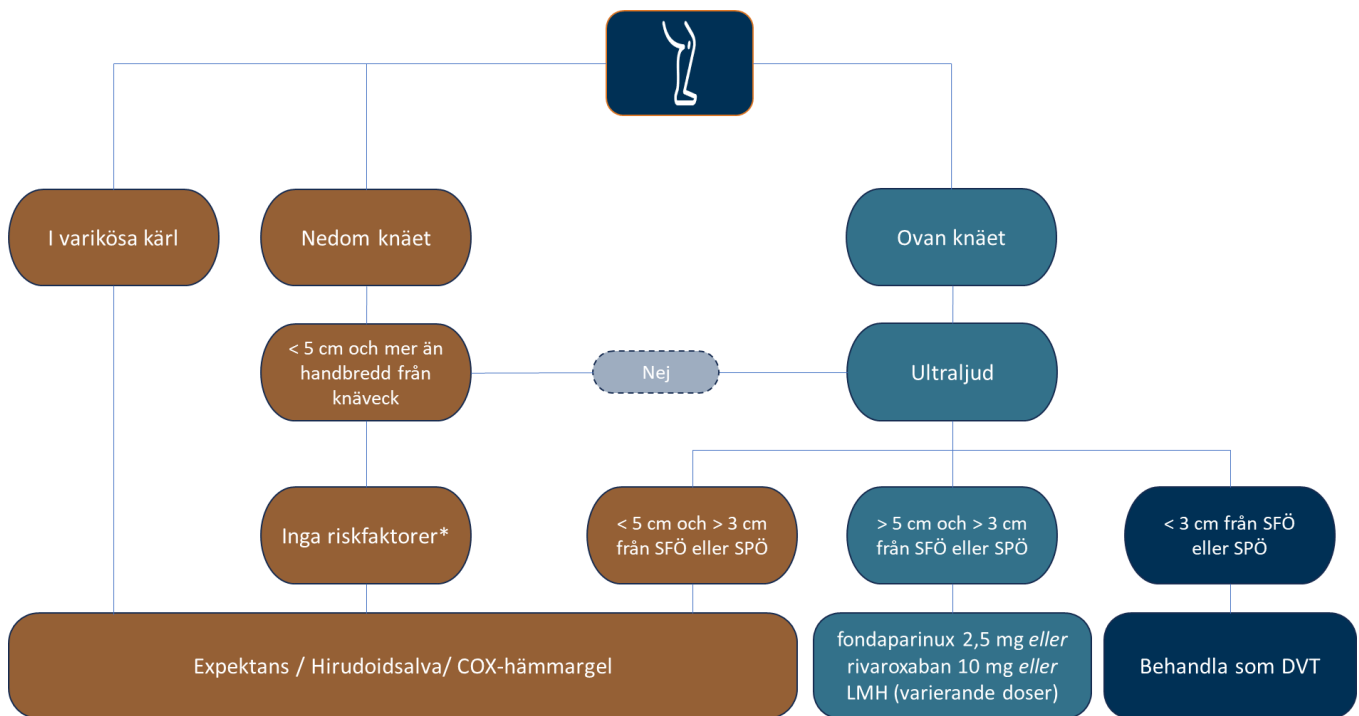


Fig. 4.1 *Frånvaro av varicer, malignitet, tidigare VTE.

Handläggning av SVT utifrån lokal

Behandling: Den enda behandling som har godkänd indikation enligt Fass för SVT är fondaparinux 2,5 mg x 1 i 45 dagar. Rivaroxaban 10 mg x 1 i 45 dagar utvärderades i en non-inferiority studie mot fondaparinux 2,5 mg, och visade sig ha likvärdig effekt.

- Vid mindre tromboflebit i variköst kärl/ i anslutning till venös infart eller mindre än 5 cm i längd och mer än 3 cm från SFÖ/SPÖ räcker lokalbehandling. Hirudoidsalva lokalt 3-4 ggr/dag eller lokalbehandling med COX-hämmare (exempelvis ketoprofen-gel (Orudis) 3-4 ggr/dag) kan ges till alla.
- Vid utbredning > 5 cm och > 3 cm från SPÖ/SFÖ (se bild): Förstahandsval fondaparinux (Arixtra) 2,5 mg x1 i 45 dagar. Alternativ till denna behandling: rivaroxaban 10 mg i 45 dagar (ffa till patienter som inte vill ta injektioner). Gravida, patienter med aktiv cancer, nedsatt njurfunktion, känd leversjukdom, vikt < 50 kg kan få exempelvis Innohep/Fragmin 10 000 E dagligen i 30-45 dagar.
- Vid SVT inom 3 cm från SPÖ eller SFÖ, SVT som växer trots behandling eller recidiverar efter avslut av behandling enligt ovan eller SVT som enligt individuell bedömning har hög risk för DVT: behandla som DVT med fulldos antikoagulation i minst 3 månader.
- SVT och samtidig DVT behandlas som DVT (med fulldos antikoagulation i minst 3 månader).

Kompressionsstrumpor

Det finns begränsad evidens för nyttan av kompressionsstrumpor, men om patienten tolererar kompression av vaden kan strumpor prövas, speciellt vid SVT och venös insufficiens. Kompressionsstrumpor klass 2 har i en mindre studie visat sig ge snabbare trombosregress vid SVT. Fysisk aktivitet uppmuntras.

Uppföljning: I regel uppföljning via primärvården, förslagsvis inom 4 v. Vid samtidig DVT uppföljning enligt rutin för DVT. Ny bedömning när behandling inte har avsedd effekt. Uppföljning även av patienter där anamnes och status inger misstanke om malignitet. Rutinmässig malignitetsutredning/koagulationsutredning rekommenderas ej vid SVT.

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 patienterna.

Utlösande faktor: Det vanligaste är att armvenstromboser är sekundära; t.ex. till tumörer eller relaterade till centrala venkatetrar eller pacemakerelektroder.

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: Ultraljud. Fråga efter trombos i *v. subklavia*. Ibland är det svårt att visualisera *v. subklavia* med ultraljud. Vid tydligt kliniskt status och ultraljud utan påvisad trombos bör man komplettera med DT thorax med kontrast i kontralaterala armen. DT 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 i minst 3 månader. Primära armvenstromboser som omfattar *v. subklavia* 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 uttalade symtom kan kärlkirurg kontaktas för diskussion.

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

4.4 Trombos vid central venös infarkt

DOAK (NOAK) eller LMH i behandlingsdos. En icke-fungerande infarkt 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 infarkt 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 synnedsättning (inträffar ej sällan nattetid). Lokala förändringar i ögat och i kärlbädden, 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 ska utredas och behandlas.

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

Utredning: Riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom enligt ovan. Koagulationsutredning är inte aktuell, eftersom det inte är samma riskfaktorer som för övrig VTE.

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

4.6 Cerebral ventrombos/sinustrombos

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

Symtom: Symtombilden kan variera från isolerad mild huvudvärk till fokalneurologiska

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

Diagnos: DT-angiografi i venfas eller MR venografi har jämförbar sensitivitet 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 %), koagulationsrubbning, inflammatorisk systemsjukdom, invasiv infektion i mellanöra eller tonsiller, trauma.

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

Behandling: Alltid i samråd med eller av neurolog. Akut: heparindropp eller LMH. I stabilt skede: antikoagulantibehandling, i typfallet med dabigatran eller warfarin 3-12 månader.

4.7 V. Jugularis-trombos (halsvenstrombos)

Symtom: Ensidig svullnad på halsen

Diagnos: Ultraljud eventuellt kompletterat med DT övre thorax (utbredning? malignitet?)

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

Behandling: Som vid DVT eller trombos vid centralvenös infart förutom behandling av eventuell grundsjukdom. Vid Lemierres syndrom, 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 p.g.a. 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.

Utredning: Cancerutredning.

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

4.9 Bukvenstromboser

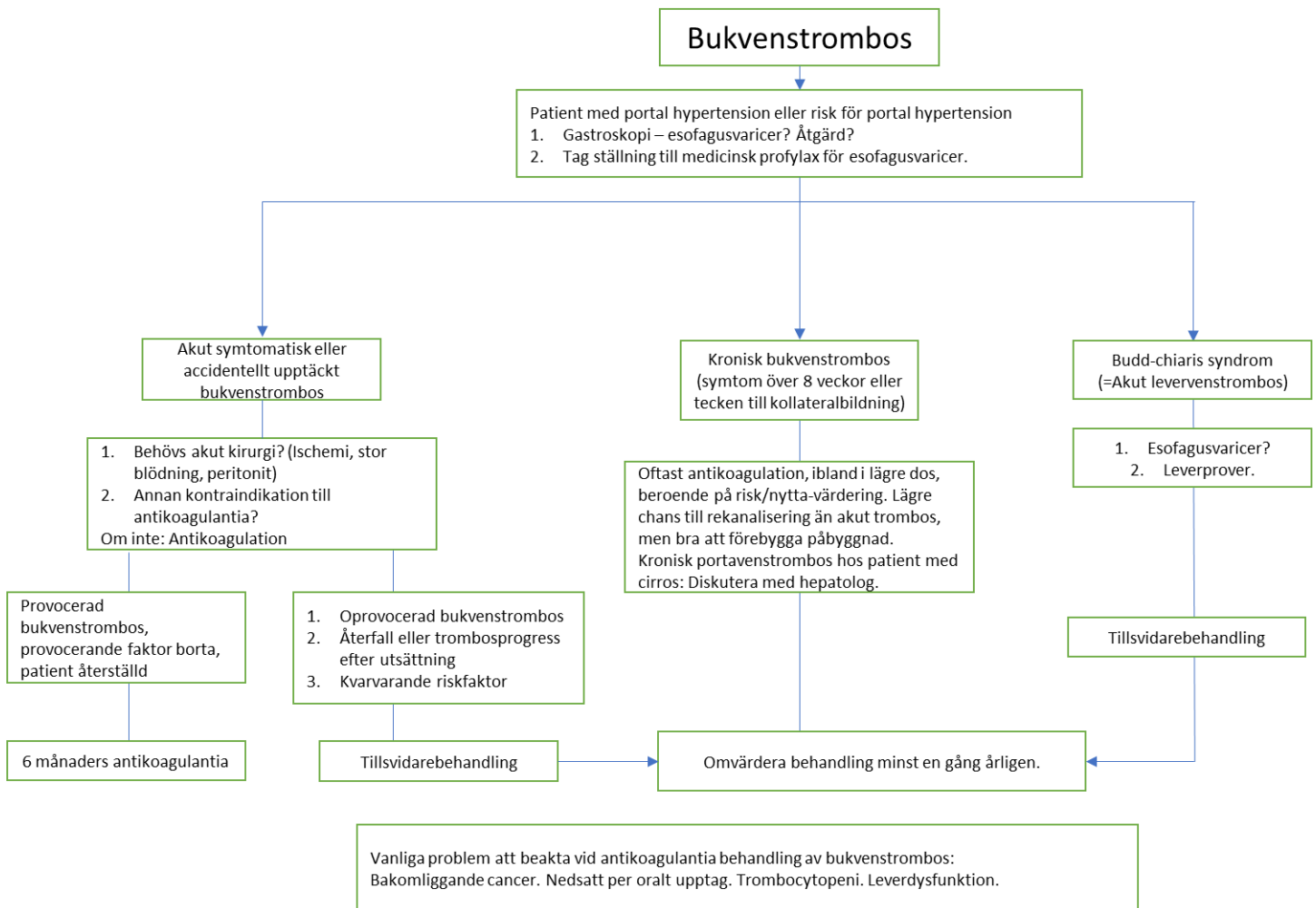


Fig. 4.2 Bukvenstrombos

V. cava inferior-trombos

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

Symtom: Vid komplett ocklusion ses bilateral bensvullnad samt svullnad och dilaterade vener i nedre bukväggen. Symtomen varierar beroende på om vv. iliaca är engagerade eller ej. Vid utbredning ovan njurvenor förekommer njurfunktionsnedsättning och eventuellt leverstas; Budd-Chiaris syndrom (se Levervenstrombos nedan).

Diagnos: DT-buk. Vid njurcancer kan njurvenstrombos förekomma.

Behandling: LMH i akut skede och i stabilt skede behandling som vid DVT (se Val av läkemedel). Ev. kan vena cava-filter vara aktuellt men förutsätter att tromben är nedom njurvenornas inflöde. Temporära filter läggs in av interventionsradiolog på SU/Sahlgrenska. Se Filter i vena cava inferior (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: DT-angiografi eller MR.

Behandling: Kirurgi med resektion av ischemisk tarm. Heparininfusion enligt schema för ökad blödningsrisk. LMH i tvådos (obs njurfunktion, dosreduktion?). Peroral antikoagulantibehandling först vid normal tarmfunktion och normalt kostintag postoperativt. Antikoagulantia ges primärt i 6 månader. Vid bestående riskfaktorer ges långtidsbehandling.

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

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

Symtom: Buksmärter 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 (se [Koagulationsutredning vid VTE](#)).

Diagnos: Ultraljud eller DT med intravenös kontrast eller MR. Obs. kontrollera portavensflödet samtidigt!

Behandling: Alla patienter ska antikoagulantibehandlas. LMH i vanlig DVT-dos, ev. i tvådos (obs! 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. Antikoagulantia ges i 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 *vv. lienalis/mesenterica superior*).

Symtom:

Akut form: Progredierande buk-ryggsmärter, feber. Ingen defensen trots svåra smärter! Avklingar spontant, övergår ev. i kronisk form om diagnos ej ställs.

- Kronisk form: Upptäcks vid utredning av ascites, esofagusvaricer, mjältförstoring. Anamnestiskt inte sällan en eller flera episoder med oklara buksmärter tidigare.

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

Diagnos: DT, ultraljud.

Behandling: Vid akut PVT: LMH följt av peroral antikoagulantia när tillståndet är stabilt och patienten börjat äta. Obs! Ev. esofagusvaricer ska åtgärdas innan peroral antikoagulantibehandling påbörjas. Om rekanalisering ses vid ultraljudskontroll efter 6 månader kan behandlingen ev. avslutas. Vid bestående riskfaktorer 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 symtomlös.

Diagnos: Ultraljud, DT, MR.

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

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

V. Ovarica-trombos

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

Diagnos: DT eller ultraljud samt gynekologisk undersökning.

Utlösande faktor: Sectio, vaginal förlossning, endometrit postpartum.

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

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 5 % 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. Se även [Cancerscreening](#).

Riskfaktorer:

- Patientrelaterade: övrig medicinsk komorbiditet, tidigare VTE, andra riskfaktorer för VTE.
- Cancerrelaterade: tumörtyp (pankreas 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, beroende på lokalisation.

5.2 Behandling:

DOAK (NOAK):

Perorala FXa-hämmare (apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana) och rivaroxaban) utgör förstahandsval vid cancerassocierad VTE. Det saknas jämförande studier mellan olika DOAK. Studier visar likvärdig effekt mellan DOAK och LMH.

Edoxaban (Lixiana) och rivaroxaban har visat en högre risk för blödning jämfört med dalteparin, särskilt vid cancer i övre GI-kanalen. Internationella guidelines rekommenderar därför LMH eller apixaban (Eliquis) för behandling av CAT hos patienter med luminala GI-maligniteter⁶.

För dosering av respektive DOAK, se [Fördjupad information om DOAK](#).

LMH:

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

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

- Dalteparin (Fragmin) (enligt CLOT-studien): 200E/kg x1 s.c. Efter 1 månad 150E/kg x1.
- Tinzaparin (Innohep) (enligt CATCH-studien): 175E/kg x1 sc. Ingen dosreduktion.

Warfarin:

Vid fynd av antifosfolipidantikroppar hos patient med CAT är warfarin förstahandspreparat. Detsamma gäller patienter med CAT + mekanisk hjärtklaffprotes.

Behandlingsduration minst 6 månader och så länge cancersjukdomen är aktiv. Med aktiv cancersjukdom avses kvarvarande tumörbörda eller antitumoral behandling inom de senaste 6 månaderna. Undantag från 6 månaders behandling kan göras vid kateterassocierad trombos, där kortare behandling kan ges, se [Trombos vid central venös infarkt](#).

⁶ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines cancer associated venous thromboembolic disease. Version 2, 2024. doi.org/10.6004/jnccn.2024.0046 .

Recidiv av venös trombos under pågående behandling med antikoagulantia

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

- Kontrollera följsamhet.
- Uteslut interaktion med läkemedel som minskar behandlingseffekten (DOAK).
- Vid LMH-behandling kontrollera TPK och uteslut ev. HIT (se HIT).
- Ev. analys av antifosfolipidantikroppar (lupusantikoagulans, kardiolipin-antikroppar, beta-2-glykoprotein 1).
- Överväg suboptimalt upptag av tabletter, exempelvis vid kräkningar, diarré eller tidigare GI-resektion.

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

Vid behov av mer information om cancerassocierad VTE inklusive interaktionslista, se [Kunskapsbanken cancercentrum](#).

Cytostatikainducerad trombocytopeni

Generellt gäller att antikoagulation kan ges i fulldos ned till TPKl $50 \times 10^9/L$, om patienten inte har annan anledning till ökad blödningsrisk.

Vid TPK under $50 \times 10^9/L$ behövs noggrann avvägning mellan risk och nytta med behandling. Vid behandling under denna nivå rekommenderas LMH. Vid TPK $20-50 \times 10^9/L$ ges i första hand 50 % av fulldos. Ge ej LMH vid TPK $< 20 \times 10^9/L$.

6 Läkemedel vid VTE

6.1 Fördjupad information om DOAK (NOAK)

Obs! Samtliga DOAK-preparat nedan är inte studerade på gravida och ammande kvinnor. Samtliga DOAK preparat kan påverka koagulationsanalyser (t.ex. PK(INR), APTT mm), men dessa kan inte användas för att monitorera behandlingen.

6.1.1 Faktor Xa-hämmare

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

Rivaroxaban:

- 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.
- Samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika (såsom ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol och posakonazol) eller HIV-proteashämmare, samt erytromycin, klaritromycin och dronedaron rekommenderas ej (kan ge ökad rivaroxabankoncentration). 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 härefter 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.
- Kan användas med försiktighet till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A eller B).
- Samtidig behandling med kraftfulla hämmare av både CYP3A4 och P-glykoprotein (P-gp), som azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol och posakonazol) och HIV-proteashämmare (kan ge ökad apixabankoncentration) rekommenderas ej. Samtidig behandling med starka inducerare av CYP3A4 och P-gp (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och johannesört (vilka kan ge minskad apixabankoncentration) rekommenderas ej heller. Se Fass för mer detaljer.

Edoxaban (Lixiana):

- Initial behandling med LMH 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 hämmarna 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 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, måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30–50 mL/min), gastritproblem eller ökad blödningrisk kan dosreduktion (dvs. 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-hämmarna ketokonazol, itrakonazol, dronedaron samt ciklosporin är kontraindicerad, med tacrolimus rekommenderas inte och försiktighet ska iakttas med verapamil, amiodaron, kinidin, klaritromycin och tikagrelor.

Samtidig behandling med P-gpinducerare - t.ex. rifampicin, johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenytoin samt proteashämmare och digoxin rekommenderas ej.

- Preparatet ska tas tillsammans med föda.

6.1.3 DOAK Interaktioner

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

Farmakokinetik

Transportören P-glykoprotein (P-gp), styr utsöndring av DOAK i tarm och njure, varför läkemedel 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 DOAK i levern där interaktioner med både hämmare och uppreglerare påverkar plasmakoncentrationen. Exempelvis sänker rifampicin och karbamazepin plasmanivåer av DOAK.

Trombocythämmare/COX-hämmare

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 guide](#) figur 17. Långvarig behandling med COX-hämmare bör undvikas tillsammans med DOAK. Frikostighet med protonpumpshämmning vid anamnes på tidigare GI-blödning och samtidig medicinering med ASA/COX-hämmare.

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 DOAK, byte till annan peroral antikoagulation, dosjustering, uppehåll med DOAK eller särskild monitorering kan bli aktuellt.

Många interaktioner är sparsamt studerade. [Janusmed interaktioner och riskprofil](#) tillhandahåller sökbart interaktionsregister.

6.1.2 DOAK och resektioner av gastrointestinalkanalerna

Evidensen rörande DOAK-behandling efter resektioner av GI-kanalen är sparsam. DOAK absorberas främst i ventrikeln och proximala tunntarmen (frånsett apixaban som också tas upp delvis i kolon). Därför får man ha viss försiktighet med DOAK efter större resektioner av GI-kanalen. Vid svåra VTE-insjuknanden rekommenderas initial behandling med andra läkemedel som har säkrare upptag. Vid användning, kan koncentrationsbestämning övervägas. Vid ventrikelresektioner, använd i första hand apixaban. Vid kolonresektioner, använd i första hand andra preparat än apixaban.

6.1.3 DOAK och obesitas

Kroppsvikten har en relativt liten inverkan på plasmakoncentration av DOAK i intervallet 60-120 kg. Det finns få publicerade studier med data för kraftigt överviktiga patienter. De internationella rekommendationerna är inte helt entydiga, men klinisk erfarenhet verkar tala för att säkerheten och effektiviteten är god.

Vikt < 120	BMI < 40	Normal dosering DOAK
Vikt 120-150	BMI < 50	Apixaban eller rivoroxaban föredras
Vikt > 150	BMI > 50	Överväg annan antikoagulation (Waran/LMH) alternativt DOAK med koncentrationsbestämning

6.2 Heparininfusion

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

Blodprover (före behandling)

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

Blodgruppering endast på ordination - bör finnas vid ökad blödningsrisk.

Bolusdos

Djup ventrombos < 85 kg: 5 000 E (1 mL) i.v. och ≥ 85 kg: 7 500 E (1,5 mL) i.v.

Lungemboli: 7 500 E (1,5 mL) i.v.

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

Ökad blödningsrisk – 2 500 E i.v. (undantag massiv lungemboli/DVT).

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

Intravenös infusion

15 000 E (3 mL) i 500 mL 0,9 % NaCl (ger spädd infusionslösning med heparinkoncentration 30 E/mL).

Startas samtidigt med bolusdosen.

Tabell 6.1. 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

Tabell 6.2. 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 med hjälp av åtgärdsschema enligt nedan, beroende på vald intensitet, mL/timme.

Tabellerna nedan gäller på SU 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 6.3. 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 i.v., 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 6.4. 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 i.v., 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 s. Kontrollera med lokalt laboratorium och lokala rutiner vid varje sjukhus.

6.3 Lågmolekylärt heparin (LMH)

6.3.2 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

Vid vikt \geq 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 aktuell vid VTE innan warfarin får full effekt. 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 cystatin C 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 fulldosbehandlingen hos en patient med nedsatt njurfunktion reduceras LMH-dosen från dygn 3 enligt tabellen nedan. Administrera LMH 1 gång/dygn.

Tabell 6.5.

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 vid eGFR \leq 30.

6.1.4 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. Hos personer > 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 heparininducerad trombocytopeni (HIT), se [HIT typ 2 – heparininducerad trombocytopeni](#) och LMH-allergi vid graviditet, se [Allergi mot LMH vid graviditet](#). Långtidsbehandling som ersättning för warfarin (Waran) bör undvikas.

6.1.5 Provtagning anti-FXa-aktivitet (analys: P-Heparin, LM (aFXa))

Riktvärden för bedömning av adekvat LMH-dos vid:

1. Fulldosbehandling

Prov omedelbart före injektion fastställer lägsta nivå under dygnet:

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

Prov tre-fyra timmar efter injektion fastställer högsta nivån under dygnet:

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

2. Profylaxbehandling

Rimligt värde omedelbart före injektion: <0,1–0,3 kIE/L

Rimligt värde 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-FXa-aktivitet behöver mätas endast vid:

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

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

Resultatet anger hur många enheter av FXa 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-dos.

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

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

6.3.3 LMH och sänkt trombocytantal

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

Trombocytopeni av annan orsak än HIT och samtidig akut VTE

Generellt ges LMH i fulldos ner till TPK $50 \times 10^9/L$, om inte annan faktor som ökar blödningsrisken föreligger. Vid TPK under $50 \times 10^9/L$ behövs noggrann avvägning mellan risk och nytta med behandling. Vid behandling under denna nivå rekommenderas LMH. Vid TPK $20-50 \times 10^9/L$ ges i första hand 50 % av fulldos. Ge ej LMH vid TPK $< 20 \times 10^9/L$.

6.4 Warfarinbehandling

6.4.2 Start och praktiskt genomförande av warfarin-behandling

Warfarin och LMH startas vanligen samtidigt. Nytt PK(INR) prov tas dag 3 eller 4. Om provtagning inte kan göras inom denna tid kan warfarin 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 måste ges parallellt i minst 5 dygn även om terapeutiskt PK(INR) uppnås tidigare.

Vid överkänslighet mot det blå 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

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

Kontraindikationer (delvis relativa) mot warfarin

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
- Större blödning de senaste 4 veckorna. Individuell bedömning i samråd med neurokirurg vid intrakraniell blödning.
- Dåligt kontrollerad hypertoni ($\geq 180/100$)
- Ockult magblödning
- Urinvägsblödning som inte är åtgärdbar
- Cytostatikabehandling (se [Cancerassocierad trombos](#))
- Duodenal switch bypass (obesitaskirurgi; patienterna har kort tunntarm och får K-vitamintillskott. Kan vara svårt att få stabil PK(INR)-nivå.

6.1.6 Dosering av warfarin

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)

Tabell 6.6.

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 närmaste AK-mottagning för hjälp med dosering från dag 5, om patienten fortfarande är inläggande då. Patienten remitteras vid utskrivning till AK-mottagningen, för fortsatt handläggning och provtagning enligt lokal rutin.

Målvärde för behandling med warfarin

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 (vid cancer – överväg LMH).

Faktorer som inverkar på warfarineffekten

- Dålig aptit p.g.a. sjukdom, t.ex. depression, infektion, hjärtsvikt och minskad fysisk aktivitet ger ofta höga PK(INR) p.g.a. 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. 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) p.g.a. enzyminduktion. Längre överkonsumtion ger vanligen ökad känslighet för warfarin och högre PK(INR). Ett glas vin eller öl till maten är tillåtet, men patienten ska undvika starksprit p.g.a. risk för erosioner i esofagus och ventrikel med blödningar som följd.

Höga PK(INR) utan blödning

Om patienten ska fortsätta med warfarin

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

Om PK(INR) inte sjunker trots uppehåll i flera dagar ges vitamin K (Konaktion) 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 (Konaktion) p.o. eller i.v. och avsluta behandling med warfarin.

6.1.7 Interaktioner mellan warfarin och andra läkemedel inklusive naturläkemedel

Förutsätt att alla läkemedel kan interagera oberoende av Fass-text för warfarin eller andra läkemedel. Fass-texten kan också vara inaktuell när det gäller interaktioner! Vid misstanke, hör gärna med AK-mottagningen som ofta har god kunskap om interaktioner.

Ökat behov av warfarin	
<p>Antiepileptika</p> <ul style="list-style-type: none"> • karbamazepin • fenobarbital <p>Antibiotika</p> <ul style="list-style-type: none"> • kloxacillin • flukloxacillin • rifampicin (ofta behov av dubblerad dos av warfarin) <p>Cytostatika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azatioprin 	<p>Lipidsänkare</p> <ul style="list-style-type: none"> • kolestyramin <p>Vitaminpreparat</p> <ul style="list-style-type: none"> • K-vitamin • Vitamin K1 100 µg finns i flera vitaminpreparat, t.ex. Vitamineral Kvinna och Vitamineral 50+. • Vitamin K2 finns i hälsokostpreparat mot benskörhet. Påverkan på warfarindosen oklar. • Vitamin K3 = fytomenandion (Konaktion; antidot till warfarin).
Minskat behov av warfarin	
<p>Antiepileptika</p> <ul style="list-style-type: none"> • fenytoin <p>Antibiotika</p> <ul style="list-style-type: none"> • sulfametozazol + trimetoprim (ex. Bactrim, Eusaprim) • ciprofloxacin • norfloxacin • erytromycin • azitromycin (ev. svag påverkan) • klaritromycin (ex. Nexium HP innehåller också Klacid) • metronidazol <p>Svampmedel sänker behov av warfarin med 50 % efter några dygn</p> <ul style="list-style-type: none"> • ketokonazol • flukonazol • itrakonazol • vorikonazol <p>Cytostatika/Cancermedel</p> <ul style="list-style-type: none"> • t.ex. toremifen <p>Antiarytmika</p> <ul style="list-style-type: none"> • amiodarone (långvarig effekt som kan kvarstå över 8 veckor efter avslutad behandling) 	<p>Värktabletter</p> <ul style="list-style-type: none"> • paracetamol vid dagligt intag > 2–3 g mer än 4–5 dygn • morfin och morfinderivat <p><i>Icke-selektiva COX-hämmare:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • diklofenac • ibuprofen • naproxen <p><i>Selektiva COX2-hämmare:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • celecoxib • etoricoxib • parecoxib <p>Antidepressiva Alla SSRI/SNRI påverkar trombocytfunktionen och medföra en viss ökad blödningsrisk i kombination med warfarin. En del kan öka PK(INR).</p> <ul style="list-style-type: none"> • paroxetin • sertralin • escitalopram <p>Hostmedicin Cocillana-Etyfin (Oklart – enstaka fallbeskrivningar)</p> <p>Kortison Prednisolon dos över 15–20 mg ger förstärkt effekt av warfarin, syns i ökat PK(INR)</p>
Interaktioner mellan warfarin och naturläkemedel	
Ofta ökat behov av warfarin	Ofta minskat behov av warfarin
Fiskolja/Omega 3 (+ blödningsbenägenhet p.g.a. trombocypåverkan), Grönt te, Havtorn, Johannesört (kontraindicerat!), Q10.	Dong Quai Ginseng Ginkgo Biloba

7 Kirurgi och antikoagulantibehandling

7.1 Kirurgi vid behandling med warfarin eller LMH

Akuta operationer vid behandling med warfarin

Operationsstart inom 6 timmar och PK(INR) > 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 3 000 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

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) enligt tabell 7.1.

Tabell 7.1

PK(INR) ~ 1–2 h före planerad op. start	PCC	Plasma (för korrigerande 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

Vid samtidig akut blödning, se istället SSTHs guideline [Hemostas vid allvarlig blödning](#) eller [Internetmedicin](#).

Vitamin K (Konakion) 10 mg i.v. Tag PK(INR) efter 24 timmar, ge ev. ytterligare 5–10 mg Tag PK(INR) 1–2 timmar preoperativt. Om PK(INR) då är ≥ 1,6 komplettera med PCC eller plasma enligt tabellen ovan (Operationsstart efter 6 timmar och PK(INR) ≥ 1,6).

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 ska alltid ges vid reversering av warfarineffekt vid akuta operationer och allvarliga blödningar. LMH 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- och LMH-behandling före operationen enligt riktlinjer. Fyra dygns uppehåll räcker för att nå PK(INR) < 1,5 utom vid warfarin-dos <10 mg/vecka, då uppehållet behöver vara 5–7 dygn Om LMH är indicerat startas detta efter 2 dygns uppehåll med warfarin. Operatören avgör längden på LMH-behandlingen.

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

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 inställningen av warfarinpostoperativt. Om PK(INR) är för högt på operations-dagen 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 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 bör den delas i 2 doser som ges med 12 timmars intervall. LMH ges inte på morgonen före ingreppet och 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 koagulationsrubbnings (Protein S eller C-brist, antitrombinbrist, lupusantikoagulans, homozygot APC-resistens eller homozygot protrombingenmutation)

Tidigare trombos vid uppehåll med warfarin

Patienter med CHA₂DS₂-VA > 5 kan i det individuella fallet övervägas för bridging.

Till patienter med mekanisk klaff, vänsterkammartrombos eller tromboembolism senaste 3 månaderna: Ge dalteparin (Fragmin) 10 000E x1 (150 E/kg), tinzaparin (Innohep) 10 000 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) 5 000 E x2. LMH behålls minst ett dygn efter att PK(INR) >1,8

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) 5 000 E x1, tinzaparin (Innohep) 4 500 E x1 alternativt enoxaparin (Klexane) 40 mg x1.

Lågriskpatienter, dvs. alla som inte är högrisk enligt ovan, behöver inte bridging men postoperativ trombosprofylax är aktuell om operationen är av den omfattningen att den kräver immobilisering med ökad risk för DVT/lungemboli. Warfarin återinsätts när patienten kan äta och LMH behålls tills PK(INR) > 1,8 Om bridging skulle bli aktuell rekommenderas sedvanlig profylaxdos (dalteparin (Fragmin) 5 000 E x1, tinzaparin (Innohep) 4 500 E x1, enoxaparin (Klexane) 40 mg x1).

Postoperativ trombosprofylax

LMH ges dagen före eller ca 6 timmar postoperativt (vid fullgod hemostas). Detta handläggs av respektive vårdavdelning.

Postoperativ antikoagulation

Warfarin återstartas operationsdagens kväll eller dagen därpå, 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 Patienter som inte kan äta ges enbart LMH postoperativt.

Vid nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 mL/min) ska dosen LMH reduceras minst 25 %. Om behandling ges mer än en vecka bör prov för anti-FXa-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 viktanpassad dygnsdos: 200 E/kg dalteparin (Fragmin), 175 E/kg tinzaparin (Innohep) eller 1,5 mg/kg Enoxaparin (Klexane) tills behandlingen med warfarin startats och PK(INR) är > 1,8.

Lågriskpatienter:

Vid längre uppehåll med warfarin rekommenderas även lågriskpatienter LMH i viktanpassad dos enligt ovan tills warfarin startats och PK(INR) är > 1,8.

För förmaksflimmerpatienter finns mycket skral evidens för behandling med LMH på indikationen strokeprofylax.

Fondaparinux (Arixtra) som trombosprofylax

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

Warfarin kan återstartas enligt samma rutin som vid LMH-behandling, dvs. fondaparinux ges parallellt 1 gång per dygn tills PK(INR) är > 1,8.

7.3 Handläggning av DOAK (NOAK) vid kirurgi

Akut kirurgi

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

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

Undvik ryggbedövning. Vid behov kontakta koagulationsjour.

- Dabigatran (Pradaxa): Överväg att ge specifik antidot idarucizumab (Praxbind) i engångsdos 5 g i.v., se Fass eller rutindokument på respektive sjukhus.
- Apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana) eller rivaroxaban: Överväg att ge protrombinkomplexkoncentrat (PCC) - Ocplex eller Confidex
 - < 15 timmar sedan senaste DOAK-dos ges 2 000 E Ocplex eller Confidex
 - 15–24 timmar sedan senaste DOAK-dos ges 1 500 E Ocplex eller Confidex
- Överväg sedvanliga åtgärder: lokalthemostatiska åtgärder, fibrinogen, blodkomponenter, tranexamsyra

Kommentar: Användning av specifik antidot andexanet alfa (Ondexxya) för reversering av faktor Xa-hämmarna rekommenderas inte. Diskutera alltid användning med koagulationsspecialist.

Elektiv kirurgi

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

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

Högriskgrepp: LP, spinalbedövning, epiduralkateter. Dragning av epiduralkateter görs tidigast 18 h efter senaste DOAK-dos och DOAK 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/standardriskgrepp: 24 timmar
- Högriskgrepp eller njursvikt: 2 dygn
- Apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana), rivaroxaban: högrisk och eGFR 15–30: 3 dygn
- Dabigatran 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: 24–48 timmar efter kirurgi
- Högriskpatient/kirurgi: Överväg profylax med LMH postop. Återinsätt DOAK vid god hemostas
- Mindre kirurgi i områden som kan inspekteras/blodstillas lokalt samt endoskopi utan biopsi kan göras utan dosminskning av DOAK men tidigast 18 timmar efter senaste DOAK-dos

Antikoagulantia och operatörens ansvar

Det åligger operatören att förvissa sig om att aktuellt PK(INR) vid warfarinbehandling, tidpunkt för senaste intag av DOAK och de LMH-doser som getts före operationsstart är rimliga med hänsyn till ingreppets omfattning. Om antikoagulationen bedöms för kraftig åligger det operatören att skjuta upp 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 eller DOAK bör undvikas under de första 3 månaderna med undantag för cancerkirurgi där handläggningen måste individualiseras. Ersättningsprofylax med LMH 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 under förutsättning att PK(INR) inte överstiger 3,0.

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

Det finns begränsad dokumentation kring ECT under behandling med DOAK.

8 Prevention av VTE vid akut medicinsk sjukdom

Vid kirurgi är trombosprofylax etablerad, men även vid sjukhusinläggning av medicinska skäl finns en kraftig ökad risk för VTE. Risken för VTE kan minskas med profylax men ökar risken för blödning. 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.

Tabell 8.1. Padua Prediction Score (PPS)

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

Låg risk PPS < 4; Hög risk PPS ≥ 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, t.ex. under pågående rehabilitering.

Doser

- tinzaparin (Innohep) 4 500 E s.c. x1
- dalteparin (Fragmin) 5 000 E sc. x1
- enoxaparin (Klexane) 40 mg s.c. x1
- fondaparinux (Arixtra) 2,5 mg x1

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

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

9 Resor och venös tromboembolism

Första veckorna efter start av behandling

Flygresor bör undvikas den första veckan efter diagnos av lungemboli eller utbredd DVT i arm/ben. Om behandling med vitamin K-antagonist (warfarin) planeras, bör detta intervall förlängas till 4 veckor för att säkerställa att PK-INR stabiliseras inom det terapeutiska intervallet 2-3.

Profylax mot tromboembolism vid resor

Framför allt flygresor, men även andra typer av resor som medför immobilisering i mer än 4-6 timmar, ökar risken för symtomatisk VTE med två till fyra gånger. Risken ökar proportionellt med resans längd och kvarstår i upp till två veckor efter resan. Majoriteten av individer som drabbas av VTE i samband med längre resor har en eller flera underliggande riskfaktorer. Dessa inkluderar aktiv malignitet, nyligen genomgången kirurgi (särskilt höft- och knäplastik inom de senaste 6-8 veckorna), tidigare VTE, graviditet, hög ålder, användning av östrogeninnehållande behandling övervikt samt hereditär trombofili.

Rutinmässig profylax med antikoagulantia till patienter med tidigare VTE som avslutat sin behandling rekommenderas inte. Däremot bör man ge råd om att röra på sig under resan, använda kompressionsstrumpor och undvika dehydrering.

Faktorer som kan tala för farmakologisk profylax inkluderar tidigare oprovocerad VTE, VTE relaterad till långresor samt förekomst av flera riskfaktorer. I dessa fall, och vid resor - framförallt flygresor - som överstiger 4 timmar rekommenderas rivaroxaban 10 mg x1 under tre dagar, med start på utresedagen.

Obs! Gravida eller ammande individer ska inte behandlas med DOAK. I sådana fall kan profylax med LMH, exempelvis 100E/kg, övervägas.

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 erytrocytkoncentrat 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 fig. 10.1.

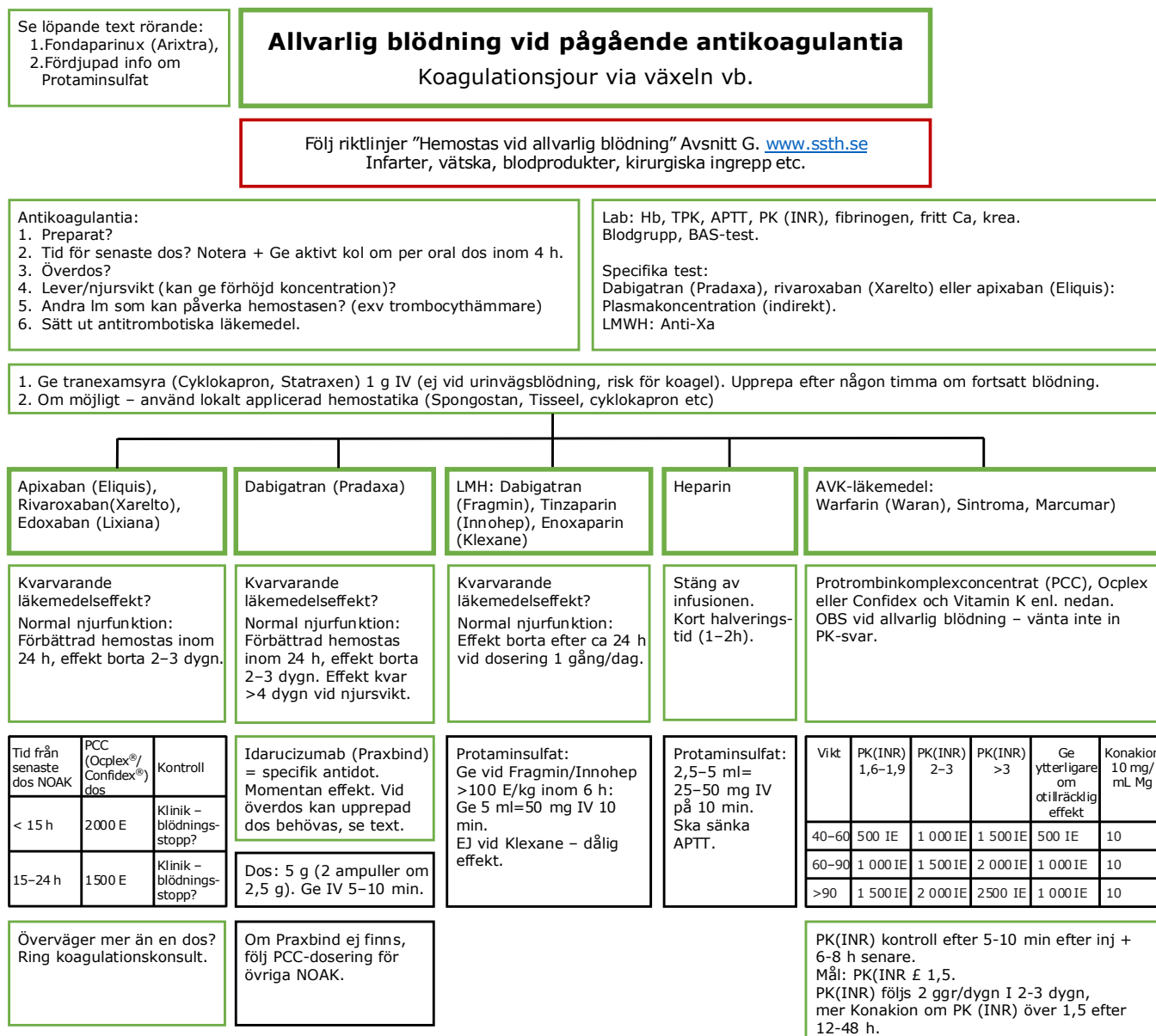


Fig. 10.1. Flödesschema Allvarlig blödning vid pågående antikoagulantia.

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 1x3 så länge blödningen pågår. Undvik vid hematuri.
- Lokala hemostatiska åtgärder, t.ex. kompression, lokalt verkande hemostatika (Tisseel, Spongostan etc)
- Bakomliggande orsak till blödning? Tumör? Behov av uppehåll? Dosjustering?

10.2 Specifika råd för olika antikoagulantia

Diskutera vid behov med koagulationsjour vid allvarlig blödning.

Reversering av DOAK (NOAK) vid blödning/överdos

Allvarlig blödning

Sätt ut DOAK!

Se flödesschema för reversering:

- DOAK-intag inom senaste 15 timmar – ge 2 000 IE protrombinkomplexkoncentrat (PCC) (Ocplex eller Confidex).
- DOAK-intag för 15-24 timmar sedan - ge 1500 IE PCC.

Utvärdera – blödningsstopp?

Mindre blödning

Tag ställning till DOAK-utsättning.

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

Allvarlig blödning

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

- Doseringen i Fass syftar till målvärde PK(INR) < 1,3 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, Glasgow Coma Scale (GCS; < 15) och då datortomografi inte kan göras inom 1–1,5 timma startas reversering med PCC innan DT, men avvakta med vitamin K (Konakion) 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 aktuell för att utesluta kontusionsblödning.
- Starta aldrig LMH förrän blödningen är under kontroll och PK(INR) < 2,0.

Mindre blödning

- Kontrollera PK(INR)
- Tag ställning till K-vitamin (Konakion) 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 (Konakion) 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 råttgift kan extra Konakion 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 7 000 IE: Räcker om det inte gäller heparinintoxikation med pågående blödning.

Standardheparin vid mindre blödning

- Oftast räcker det att avbryta infusionen. Behandlingseffekten är borta efter 2–4 timmar.
- Försök stoppa/minska 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. Överdoserering medför ökad blödningsrisk!

Se 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 LMH. Kontrollera njurfunktion genom beräkning av absolut eGFR samt Hb.
- Försök stoppa/minska 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. Överdoserering medför ökad blödningsrisk!

Halveringstiden för LMH är ≤ 4 timmar varför behandlingseffekten vid normal njurfunktion till stor del är borta 24 timmar efter senaste dos .

Överdoserering av LMH utan blödning

LMH-doser i storlek 50 000–100 000 IE har getts av misstag eller tagits i intoxicationssyfte vid flera tillfällen. APTT är förlängt och anti-FXa -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 utan 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 antikoagulationseffekt. Effekten sätter in inom 10 min. För LMH neutraliseras anti-IIa (trombin)-aktiviteten helt och anti-FXa-aktiviteten delvis. Således neutraliseras tinzaparin (Innohep) till ca 80 % och dalteparin (Fragmin) till 60 % medan enoxaparin (Klexane) neutraliseras till mindre än 50 %. Fondaparinux (Arixtra) neutraliseras inte alls, vilket bör beaktas när protaminsulfat övervägs.

Indikation:

- Överdoserering och allvarlig blödning med heparin/LMH-behandling.
- Häva heparineffekt inför akut kirurgi.
- Neutralisera heparin i samband med hjärtlungmaskin-användning
- För dosering, se Fass.

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.

Koagulationsutredning utförs helst i lugnt skede, eftersom koagulationsprover i regel är svårtolkade i akutskedet.

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 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 förekomst av alla tre. Provtagning i akutskede kan påverka analysresultatet, varför första provet helst bör tas några veckor efter det akuta VTE-insjuknandet. Ett positivt resultat skall bekräftas med prov taget efter tidigast 12 veckor för att definitiv diagnos skall kunna ställas. Tillfällig förekomst av fosfolipidantikroppar kan ses vid t.ex. infektioner.

11.2 Påverkan av antikoagulantia på analysresultat

Påverkan av DOAK (NOAK)

Dabigatran, ger falskt förhöjda antitrombinnivåer med analysmetod som är baserad på hämning av trombin (faktor IIa). Rivaroxaban, apixaban (Eliquis) och edoxaban (Lixiana) ger falskt förhöjda antitrombinnivåer med analysmetod baserad på hämning av faktor Xa.

DOAK interfererar med lupusantikoagulans-diagnostik, dRVV-test, som kan bli falskt positivt under pågående behandling. Vid tillsats av DOAK-stop, vilket leder till in vitro-neutralisering av antikoagulationseffekten, kan analysen utföras och oftast bedömas. Begäran om DOAK-stop ska framgå på remissen (Remiss klinisk kemi 3a).

Påverkan av warfarin

Nivåerna av 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 två veckor efter avslutad behandling med warfarin.

Förekomst av lupusantikoagulans, dRVV-test, kan bedömas vid 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 och heparin kan ge sänkt antitrombinnivå. Lupusantikoagulans-diagnostik, dRVV-test, kan bedömas vid anti-FXa-aktivitet $\leq 1,0$ kIE/L.

Provtagning för koagulationsutredning

Remiss: Klinisk kemi Remiss 3a koagulationsanalyser ([Klinisk kemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset](#)). Överväga att förkorta till SU enligt tidigare kommentarer

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

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 studier 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-Leidenmutation + Protein C-brist eller homozygot FV-Leiden-mutation, kan långtidsbehandling övervägas redan efter första VTE-episoden.

Brist på antitrombin, protein S eller C 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 halv behandlingsdos, dvs. dalteparin (Fragmin) 100 E/kg, tinzaparin (Innohep) 90 E/kg, enoxaparin (Klexane) 0,75 mg/kgs.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 m.fl.) hämmar fibrinolysen och bör därför undvikas den första månaden efter större tromboemboli utom vid allvarlig blödning. Bäst effekt kan förväntas vid blödning i fibrinolysaktiv vävnad (slemhinnor i mun, svalg, näsa och urogenitalt), och vid tillstånd med ökad generell fibrinolys (trauma, ortopedisk-, hjärt- och leverkirurgi).

Indikationer och dosering av tranexamsyra vid antikoagulantibehandling

Generell behandling:

- Stor blodförlust vid menstruation: 1–1,5 g 3–4 gånger per dygn under 3–4 dygn när menstruationen är som rikligast.
- Per – postoperativt: 1–2 doser á 1–1,5 g för att minska blödningsbenägenhet.

Lokalbehandling:

- 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.
- Tablett 500 mg löst i 10 mL ljummet vatten, 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) upp till 2,5 och vid behandling med DOAK under förutsättning av att patienten har normal njurfunktion. Se RMR Tandvård vid behandling med antikoagulantia och/eller trombocythämmare. Detta gäller också tandstensborttagning. Ge patienten skriftlig information.

Dosreduktion: Lägre dos av systemisk tranexamsyra ges 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 II) – heparininducerad trombocytopeni

Bakgrund

HIT typ II är ett immunmedierat syndrom som karakteriseras av trombocytopeni och trombotiska komplikationer. Tillståndet orsakas av antikroppar av IgG-typ som bildar komplex med heparin/platelet factor 4 komplex, vilket leder till trombocytaktivering. HIT typ II uppstår hos ca 5% av patienter som behandlas med heparin och mindre än 1% av patienter som behandlas med LMH.

HIT typ I innebär en lindrig trombocytopeni som uppstår tidigt efter start av behandling med heparin/LMH, oftast inom två-fyra dagar, och försvinner inom några dagar när behandlingen sätts ut. Patienten är asymtomatisk. Patofysiologin är okänd.

Klinik

1. Sänkning av trombocytantal med ~50 % från utgångsvärde hos heparin/LMH-behandlad patient.
2. Trombocytopenin uppstår vanligen 5-10 dagar efter att heparin/LMH påbörjats, men kan komma snabbare om patienten tidigare behandlats med heparin/LMH.
3. TPK stiger först när heparin/LMH satts ut, vanligen inom 5-7 dagar.
4. Blödningar är sällsynta, men tromboskomplikationer är desto vanligare, främst venösa tromboser, men även arteriella.

Diagnos

1. Klinik och laboratorieresultat sammanvägs; kontakt med koagulationsjour rekommenderas.
2. Remiss Klinisk kemi 3b skall användas och de kliniska frågorna på remissen (4 T-poäng) måste besvaras eftersom de är underlag för val av analyser och tolkning.
3. Två typer av test används för att påvisa antikroppar som orsakar HIT typ II; immunologiska och funktionella. Immunologisk test (ELISA) för analys av IgG antikroppar har god sensitivitet, men begränsad specificitet. Falskt positiva resultat förekommer. Vid positivt svar på immunologiskt test (ELISA) utförs därför ett funktionellt aggregationstest för att bekräfta eller utesluta diagnosen HIT typ II.

Byte av antikoagulantibehandling vid HIT

Vid hög klinisk sannolikhet bör patienten behandlas som vid HIT i väntan på konfirmerande immunologiska och funktionella laboratorieanalyser.

LMH/heparinbehandlingen avslutas och ersätts med något av nedanstående läkemedel. Behandlingen fortsätter till trombocyttallet normaliserats. Därefter behöver patienten skydd mot återfall i trombos med tex DOAK eller Waran.

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

- Argatroban (Novastan). I.v. trombinhämmare. Elimination via levern. Behandlingen styrs med APTT, se Fass för handhavande.
- Danaparoid (Orgaran). I.v, heparinoid. Låg risk för korsreaktion med heparininducerade antikroppar, men TPK bör följas. Vid nedsatt njurfunktion bör anti-FXa-aktivitet monitoreras. Se Fass för handhavande.

Övriga läkemedel som kan övervägas men där godkänd indikation saknas:

- Fondaparinux (Arixtra). S.c. FXa-hämmare. Låg risk för korsreaktion med heparininducerade antikroppar. Vid normal njurfunktion (eGFR >50 mL/min) rekommenderas följande dygnsdoser: kroppsvikt 40–50 kg 5 mg; kroppsvikt 50–100 kg 7,5 mg; och kroppsvikt > 100 kg 10 mg. Vid nedsatt njurfunktion 2,5 mg x 1 och kontroll av anti-FXa-aktivitet.
- Bivaluridin i.v. trombinhämmare. Monitoreras med APTT; mål ~2 gånger övre referensvärdet. Rekommenderad dosering vid start av behandling vid HIT är 0,15 mg/kg

kroppsvikt/timme. Kontakt tas med koagulationsjour angående dosering och handhavande rekommenderas. Ges ej vid nedsatt njurfunktion, se Fass.

- Dabigatran peroral trombinhämmare
- Perorala FXa-hämmare: rivaroxaban, apixaban (Eliquis) eller edoxaban (Lixiana).

14 Östrogenbehandling och venös tromboembolism

Östrogeninnehållande antikonception

Under antikoagulantibehandling

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

Efter avslutad antikoagulantibehandling

Kvinnor med VTE hos förstagrads släkting med VTE eller massiv hereditet för VTE ska inte använda p-piller, vaginala ringar eller plåster av kombinationstyp efter avslutad antikoagulantibehandling. Detta gäller oavsett hereditär koagulationsdefekt. Dessa preparat ökar risken för venös trombos 2–3 gånger. De p-piller som kommit de senaste åren medför högre risk än de tidigare som innehåller levonorgestrel, norgestimater 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, t.ex. Depo-Provera, kan också ordinerars.

Östrogen i menopaus

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

Östrogen till ooforekto merade 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 obstetiker

15.1 Diagnostik av VTE vid graviditet

15.1.1 Diagnostiska metoder och riskbedömning

Misstänkt tromboembolism hos gravid ska alltid föranleda utredning och verifiering eller avskrivande av diagnos. Nyttan med utredning överväger ev risker med undersökning och 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 tröskeldosen 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 tröskeldosen 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. Vid frågor kring fosterdoser och risker kan sjukhusfysiker på aktuellt sjukhus kontaktas.

Undersökningar som alltid kan göras utan risk för fostret

- Lungperfusionsskintigrafi och njurskintigrafi
- 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 njurskintigrafi, 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 gadolinum-kontrastmedel (MR), men erfarenheterna är begränsade. Risk finns för påverkan på fostrets eller moderns tyroideafunktion med jodkontrast. Gravida 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.

Tabell 15.1 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 2023)

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 gadoliniumkontrastmedel 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. lungskintigrafi): 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 är vanligast post partum, där vanligaste symtomen är dyspné, hosta och bröstsmärtor.

D-dimer är 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 15.2. Generellt kan ultraljud användas nedom bäckenvenor och MR för misstänkta trombosor ovan inguinalligamentet i buken.

Tabell 15.2

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

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

**Vid misstanke om trombos i intraabdominella vener, diskutera 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 MR och övre begränsning bestäms. MR 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 används endast undantagsvis p.g.a. metod 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:

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

Vid inkonklusiv lungskintigrafi (perfusion+ventilation) och negativa fynd vid ultraljud av benen eller annan lokalisation där VTE kan misstänkas görs kompletterande DT. Lungröntgen utförs vid behov för differentialdiagnostik.

Kommentar: Vid lungskintigrafi av gravida används lägre isotopdoser än till 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 första hand 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 med lungskintigrafi.
- EKG, troponin-I/T, och blodgaser tas för differentialdiagnostik och planering av behandling.

Vid inkonklusiva undersökningsresultat avseende lungemboli och kvarstående misstanke utesluts alltid DVT i båda 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-angiografi med i.v. kontrast eller MR utan i.v. kontrast utförs 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 och lungembolier hos gravid.

Provtagning före behandling

Akuta analyser: Före behandling tas följande prover och lämnas till lab inom 1 timma, tabell 15.3:

Tabell 15.3

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! 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 [Trombofiliutredning vid VTE under graviditet eller postpartum samt vid hereditet](#)

15.2.1 Antikoagulantibehandling

Vid misstanke om lungemboli eller stark misstanke om 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, andra AVK-läkemedel och DOAK (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/eller bäckenvenor

Terapeutisk antikoagulantia behandling

OBS! Under graviditet ges LMH i tvådosregim och i högre dos än till icke-gravida .

Dosering: dalteparin (Fragmin) 125 IE/kg kroppsvikt alternativt tinzaparin (Innohep) 100 IE/kg var 12:e timme s.c. 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.

Tabell 15.4

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 2 500 IE dalteparin (Fragmin)/tinzaparin (Innohep) s.c. per dygn. Den högre dosen ges på kvällen, om det inte går att ge samma dos morgon och kväll. Ackumulationseffekt kan förekomma i minst en vecka. Anti-FXa-aktivitet bestäms dagligen tills målvärden uppnåtts och därefter kontrolleras anti-FXa-aktivitet före injektion 1 gång per vecka tills 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 MR. 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 dosen 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-FXa-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-FXa-aktivitet uppnåtts och därefter en gång per månad.

Tabell 15.5

Tidpunkt för kontroll och nivå av anti-FXa-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-FXa 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 lokalisering
- Indikation för trombektomi
- Ökad blödningsrisk relaterad till graviditet/förlossning eller pågående blödning

Utförande (se även tidigare kapitel om Heparininfusion):

- Bolusdos av heparin 75–100 IE/kg kroppsvikt i.v. följt av i.v. infusion av heparin. OBS! *Den gravida kvinnan behöver högre heparindoser än icke-gravid.* Viktigt att snabbt få adekvat antikoagulantiaeffekt, för att undvika tillväxt av tromb och embolisering. Se Heparininfusion.
- Tidigast efter 2 dygn vid klar förbättring utan indikation för trombolys påbörjas LMH s.c. enligt terapeutiskt målvärde, se tabell 15.4 ovan.

Sinustrombos

Sinustrombos behandlas i samråd med neurolog. Behandling av DVT med ovanliga lokaliseringer sker i samråd med koagulationsspecialist. Starta 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.

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 (t-PA; Actilyse) handläggs alltid av erfaren internmedicinsk kollega, neurolog eller narkosläkare. ECMO kan vara aktuellt.

Uppdelade doser av alteplas 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 cavafilter övervägas 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 cava-trombos kan sängläge första dygnet rekommenderas till full antikoagulation, därefter full mobilisering.

Kompressionsstrumpor klass 1 rekommenderas under en månad följt av klass 2. 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-dosen dagen före induktion med ledning av tidigare anti-FXa-aktivitet. Kontrollera Hb, TPK, APTT, PK inför förlossningsstart.

Alt. 1. dalteparin (Fragmin) alt. tinzaparin (Innohep) ges under induktionsdagar med 2 500 IE x3. Första injektionen med 2 500E ges 12 timmar efter sista ordinarie injektion, därefter var 8:e timme. Vid långdragen induktion görs 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-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-FXa-aktivitet med akutsvar som kan upprepas 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 [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 4 500 IE (tinzaparin) Innohep per dygn föreligger relativ kontraindikation för EDA/spinal.

OBS! Tänk på alternativa smärtlindringsmetoder (såsom paracervikalblockad (PCB) och pudendusblockad), så att patienten får adekvat hjälp.

Vid starkt behov av EDA/spinal görs individuell planering med minskad antikoagulantibehandling under något till några dygn före planerad förlossning. EDA/spinal anläggs i relation till dos och senaste LMH injektion.

Se SFAI: [Riktlinje för obstetrisk spinal/epidural anestesi vid hemostasrubbnings och antikoagulantibehandling](#).

- Vid dygnsdos dalteparin (Fragmin) 5 000 IE resp. tinzaparin (Innohep) 4 500 IE ska 10 timmar ha förflutit efter senaste dos och vid tvådosförfarande med 2 500 IE är motsvarande tid 6 timmar alternativt anti-FXa-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-FXa-aktivitet ska vara < 0,1 kIE/L för att EDA/spinal ska kunna anläggas. Fortsatt profylax efter anläggning av EDA/spinal individualiseras.
- APTT och PK(INR) bör vara inom normalområdet samt TPK > 75–100. Samråd med anestesilog.

Se också [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 av barnet med antitrombinkoncentrat (Atenativ, Antithrombin III Baxalta) 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 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. För homozygot individ finns indikation för behandling med protein C-koncentrat eller plasma samt trombosprofilax. 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 uppföljning vid utskrivning.

15.4 Handläggning post partum av mödrar med antikoagulantia p.g.a. VTE

Fortsatt antikoagulantibehandling ges individuellt och patienten sköts av obstetriker tills övertag av medicinläkare eller tromboscottagning är bekräftat. Vanligen behålls dalteparin (Fragmin) alternativt tinzaparin (Innohep) de första 3–4 veckorna efter partus för senare övergång till warfarin via lokal AK-mottagning.

Om patienten inte vill fortsätta med injektioner kan övergång göras till warfarin tidigast 3–4 dagar efter partus vid 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-nyförlösta.. För tidigt insättande av warfarin postpartum kan öka risken för blödningskomplikationer. Om patienten inte är färdigutredd och/eller warfarin inte förväntas kunna avslutas vid efterkontroll, 8-12 veckor postpartum, remitteras patienten till aktuell AK-/tromboscottagning.

DOAK kan utgöra ett alternativ efter graviditet hos kvinnor som inte ammar men rekommenderas inte under amning.

Kontroll av antikoagulantiaeffekt postpartum

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

- Vid terapeutisk behandling individuell dosering med dagliga kontroller.
- Vid reducerad dos ges samma LMH-dos som under graviditeten med start dag 2 postpartum och kontroll av anti-FXa-aktivitet före hemgång.
- Vid komplicerade förlossningar eller andra komplikationer: individualiserad behandling.

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. DOAK 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 övervägas. Warfarin är svårinställt första månaden postpartum, varför LMH rekommenderas de första fyra veckorna postpartum. Tabellen nedan anger preliminär total behandlingstid.

Tabell 15.6

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

Vid större VTE görs uppföljning enligt rutiner på trombostagningen 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 p.g.a. trombrester samt vid vissa trombofiler.

Efterkontroll på specialistmödravårdcentral eller kvinnoklinik

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

Warfarin är kontraindicerat under graviditet och kvinnor i fertil ålder som behandlas med warfarin ska informeras om att graviditet skall undvikas. Detsamma gäller DOAK.

Det är av stor vikt att patienten informeras om behov av LMH vid framtida graviditeter och tidig kontakt med barnmorskemottagning (BMM) vid positivt graviditetstest.

15.5 Åtgärder avseende barn till mödrar med trombos under graviditet

Trombofiler är 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 eller 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 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 koagulationsrubbning och speciellt vid Protein C- och S-brist samt homozygoti för FV Leiden-mutation. Migrerande tromboflebit i både ben och armar är malignitetstecken.

Trombofiliutredning vid tromboflebit

Trombofiliutredning utförs vid behandlingskrävande tromboflebit om det föreligger hereditet eller rör sig om upprepade tromboflebiter samt vid försämring under behandling. Blodprover tas helst före behandling. Se kap 15.7.

Diagnostik

Ultraljud skiljer på tromboflebit med och utan trombos i aktuellt kärl. Vid små tromboflebiter, 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 vid dålig behandlingseffekt eller om benet svullnar. Också aktuellt vid armsvullnad och tromboflebit i armen.

Behandling

Mobilisering

Full mobilisering.

Kompressionsstrumpa

Kompressionsstrumpa klass 1 ges initialt och vid kvarstående besvär efter en månad byts till klass 2.

Behandling av tromboflebit utan DVT under graviditet och post partum

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 trimestern:* Pröva lokalbehandling med diklofenakgel. Pröva kompressionsstrumpa vid tromboflebit i nedre extremitet.
 - *Under tredje trimestern:* Behandling ges i första hand med Hirudoidsalva. Diklofenakgel kan ges under en begränsad period om 10 dagar. Vid utebliven förbättring behandlas med LMH i full dos enligt nästa punkt "Alla andra" under minst 10 dagar
- **Alla andra**

Under graviditet ges dalteparin (Fragmin) s.c. 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 tromboflebiter 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-FXa-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 och malignitetsutredning.

Behandling av tromboflebit utan påvisad trombos i aktuellt kärl

Samma som för tromboflebit med påvisad trombos i aktuellt kärl, 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 indicerad 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 av tromboflebit under partus

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

Blodprover tas helst före behandling. Prover tas på sjukhus eller direkt på laboratoriet, då transport ej får överstiga 30 minuter. Heparin, särskilt vid behandlingsdos kan påverka antitrombin (sänkning) och APTT (förlängning).

I trombofiliutredning ingår prov för ärftliga trombofiler såsom antitrombin, protein C, fritt protein S, ärftlig APC-resistens (faktor V Leiden-mutation) och faktor II-genotyp (protrombingenmutation), samt prov för förvärvad trombofili, såsom lupusantikoagulans, kardioprotein- och beta-2-glykoprotein 1-antikroppar, samt prov för APTT. I de fall den gravida inte haft VTE behöver inte prov tas för förvärvade trombofiler.

Skicka prover till lab. för analys av venös trombosutredning och lupusscreening samt immunologremiss enligt lokala laboratoriets rutin.

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 post partum.

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, dvs. får anlaget från båda föräldrarna, är risken stor att det blir svårt sjukt utan behandling omedelbart post partum (purpura fulminans).

15.8 Trombosprofylax vid graviditet

15.8.1 Bedömning av risk för VTE under graviditet och puerperium

Tabell 15.7

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

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	Protein C -brist	Homozygot Protrombin genmutation	Lupus anti-koagulans utan VTE	Lupus antikoagulans med VTE
Hereditet för VTE: enl ovan	BMI ≥40	Dubbel-trombofili (FV-och FII-mutation)	Kardiolipin-/β2-GP1-antikroppar utan VTE	Kardiolipin-/β2-Gp1-antikroppar med VTE*****
BMI ≥ 30 vid inskrivning	Immobilisering**		OHSS****	Ärftlig antitrombinbrist med och utan VTE*****
Ålder ≥ 40 år	Förvärvad antitrombinbrist*** <0,8kIE/L			
Hyperhomocysteinemi (>8umol/L)	Inskrivning			
Inflammatorisk tarmsjukdom				Upprepade VTE
Covid-19, svårare infektion				
Post partum: Ablatio IUFD				
Preeklampsi/ eklampsi				
Kejsarsnitt				
Transfusionskrävande blödning				
Annan riskfaktor*				

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

** Strängt sänkläge, 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 trombosprofylax med LMH ges utifrån situation. Substitution övervägs vid AT < 0,5.

**** Ovariellt hyperstimuleringsyndrom. Trombosprofylax ges omedelbart och t.o.m. graviditetsvecka 12, därefter enligt score för trombosprofylax, tabell 7

***** Signifikant hög titer efter verifiering

***** se [HEM-ARG/SFOG](#) råd antitrombinbrist

15.8.2 Trombosprofylax vid förhöjd risk för VTE under graviditet

Kompressionsstrumpa

Alla gravida kvinnor med ökad trombosrisk rekommenderas kompressionsstrumpor klass 1. Knästrumpor är oftast tillräckligt. Denna behandling startar så tidigt som möjligt under graviditeten och avslutas 12 veckor post partum. Patient som haft trombos rekommenderas ha två stycken klass 1-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 15.7. Vid enbart flera riskpoäng på 1 poäng som ger totalt ≥ 4 poäng görs individuell bedömning och ställningstagande till åtgärd i samråd med van obstetriker eller koagulationsspecialist.

Tabell 8

Åtgärder med utgångspunkt från summan av kvinnans riskpoäng enligt tabell 15.7

Riskpoäng summa	Åtgärder
1	Ingen åtgärd annat än kompressionsstrumpor och skärpt observans. Vid sectio ges normaldosprofylax 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.
Flygres*; ≥ 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 för recidiv av VTE	Högdosprofylax LMH. Start direkt när 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 .
Lupusantikoagulans, Kardiolipin-/beta-2-glykoprotein 1-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
Lupusantikoagulans, Kardiolipin-/beta-2-glykoprotein 1-antikroppar med VTE	Högdosprofylax LMH plus ASA 75 mg x1. Start före eller direkt när graviditet är känd och fortsatt i minst 12 veckor postpartum.
Pågående warfarin behandling före graviditet	Högdosprofylax LMH. Övergång till LMH, med eller utan ASA, före graviditetsvecka 6. Övergång till warfarin efter initial LMH-profylax i puerperiet. Behåll LMH längre vid ökad blödningsrisk.

Risken för VTE vid flygres är ökad, men det finns inte någon absolut uppgift avseende gravida. Då risken ökar kraftigt vid immobilisering rekommenderas trombosprofylax alltid vid 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 ordinerar detta via specialist-MVC på kvinnoklinik (KK) 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 på KK vid positivt graviditetstest.

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

Normaldosprofylax LMH vid graviditet

Tabell 15.9

Kroppsvikt, kg	dalteparin (Fragmin) s.c (IE/dygn)	Tinzaparin (Innohep) s.c (IE/dygn)
< 50	2 500	2 500
50–90	5 000	4 500
> 90	7 500	2 500 + 4 500 (2-dos med den högre dosen på kvällen)

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.

Tabell 15.10

Tidpunkt för kontroll vid vikt < 50 kg resp > 90 kg	Önskad anti-FXa-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-FXa 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.

Tabell 15.11

Aktuell kroppsvikt	Initial dosering dalteparin (Fragmin) (IE/dygn) 2-dosregim	Initial dosering tinzaparin (Innohep) (IE/dygn) 1-dosregim
< 50 kg	2 500 + 2 500	175 IE/kg
50–90 kg	5 000 + 5 000	175 IE/kg
> 90 kg	7 500 + 7 500	175 IE/kg

Tabell 15.12

Tidpunkt för kontroll	Önskad anti-FXa-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 (vid adekvat dos) varannan månad fram till graviditetsvecka 32 och därefter varannan vecka fram till partus.</i>	
Endast före injektion på morgonen	0,1–0,2

Övergång från pågående behandling med warfarin 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:

- 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, injektionsvätska) kan ges peroralt för att påskynda sänkning av PK(INR) som följs till < 1,5.

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

Vid behandling med andra vitamin K-antagonister än warfarin kontaktas Koagulationscentrum för planeringen. Halveringstider för dessa kan variera stort.

Övergång från DOAK till LMH

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

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 injektion av dalteparin (Fragmin) alt. tinzaparin (Innohep) antecknas.

Vid spontan förlossningsstart reduceras dalteparin (Fragmin) eller tinzaparin (Innohep) till 2 500 IE s.c. var 12:e timme med start 24 timmar efter senaste dos. 2 500 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) s.c. var 12:e timma. Start 2–4 timmar postpartum vid okomplicerad förlossning med 2 500 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 vid dygnsdos dalteparin (Fragmin) ≤ 5 000 IE eller tinzaparin (Innohep) ≤ 4 500 IE. OBS! Tänk på alternativa smärtlindringsmetoder, så att patienten får adekvat hjälp. Vid starkt behov av EDA/spinal görs individuell planering med minskad antikoagulantia-behandling under något till några dygn före planerad förlossning.

Vid högdosprofylax eller normaldosprofylax med mer än 5 000 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-FXa-aktivitet.

Angående kontraindikation för EDA/spinal anestesi, se SFAI: Riktlinje för obstetrisk spinal/epidural anestesi vid hemostasrubbnig och antikoagulantibehandling.

Kontroll av APTT, PK(INR), TPK samt anti-FXa-aktivitet görs inför ryggbedövning. Vid avvikande värden kan EDA/spinal inte erbjudas. Riktvärden:

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

EDA/spinal vid pågående trombosprofylax i normaldos eller högdos

- Normala hemostasprover enligt ovan.
- Tidigast 10 timmar efter högst 5 000 IE dalteparin (Fragmin) eller tinzaparin (Innohep) 4 500 IE/dygn.
- Tidigast 6 timmar efter 2 500 IE dalteparin (Fragmin) respektive 2 500 IE tinzaparin (Innohep) s.c. Samma tidsintervall gäller vid borttagande av EDA-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-FXa-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, t.ex. antifosfolipidantikroppssyndrom eller tidigare stroke. Lågdos ASA utan LMH utgör inte hinder för EDA/spinal.
- Vid indikation för LMH+ ASA under partus är det kontraindicerat med EDA/spinal. Samråd med anestesilog vid stort behov av EDA/spinal och gör en förlossningsplan.

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

Tabl. tranexamsyra (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 15.7 för riskbedömning/riskpoäng av VTE under graviditet och puerperium.) S.c. injektion ges i låret och inte i buken p.g.a. risk för bukväggshematom efter operation.

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

Sectio utan pågående trombosprofylax

Normaldosprofylax avses, se tabell 15.7 och 15.8. Förhöjd dos vid vikt över 90 kg (minst 7 500 IE dalteparin (Fragmin) resp. 8 000 IE tinzaparin (Innohep)) samt sänkt dos vid vikt under 50 kg (2 500 IE x1 för båda läkemedlen).

Dalteparin (Fragmin) alt. tinzaparin (Innohep) 2 500 IE s.c. 2 timmar postoperativt alternativt post EDA/spinal om inte blödningskomplikationer föreligger. Detta upprepas efter 12 timmar. Vid blödningskomplikationer startas trombosprofylax när blödningsituation är under kontroll sedan 6–12 timmar. EDA-kateter tas bort tidigast 6 timmar efter injektion av dalteparin (Fragmin) alt. tinzaparin (Innohep) 2 500 IE s.c.

Dag efter partus ges dalteparin (Fragmin) 5 000 IE x1 alt. tinzaparin (Innohep) 4 500 IE x1 s.c. med start 12 timmar efter sista dos under partusdygnet.

Vid vikt över 100 kg kan kontroll av anti-FXa-aktivitet behövas. Kontroll dag 2 postpartum rekommenderas med efterprov 3 timmar efter injektion. Målvärde för anti-FXa-aktivitet är 0,2–0,45 kIE/L. Dosen justeras med 2 500 IE/dygn vid behov.

Behandlingstid:

Akut sectio: 7 dagar för alla, förlängd profylax enligt riskpoäng (se tabell 15.8)

Elektivt sectio: profylax enligt riskpoäng (se tabell 15.8)

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

Sectio med pågående trombosprofylax

Normaldosprofylax med högst 5 000 IE dalteparin (Fragmin) alt. 4 500 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 p.g.a. förhöjd blödningsrisk. Återgång till ordinarie profylaxdos 1 dygn postoperativt, om blödningssituationen bedöms stabil. Uterotonika samt tranexamsyra (t.ex. Cyklokapron) ges enligt rutiner för blödningssituation på samma sätt som för kvinnor utan trombosprofylax.

- **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-FXa-aktivitet $< 0,10$ kIE/L, för att EDA/spinal ska kunna erbjudas.
- **Akut sectio i narkos:** dalteparin (Fragmin) 2 500 IE alt. tinzaparin (Innohep) 2 500 IE subkutant 12 timmar efter sista injektion före partus. Avvakta 2 timmar postoperativt om tidpunkten för nästa injektion inträffar vid tiden för sectio
- **Akut sectio i EDA/spinal:** planeras i samråd med anestesilog.

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

Spinal EDA-kateter tas bort tidigast 6 timmar efter 2 500 IE dalteparin (Fragmin) eller tinzaparin (Innohep) s.c.

Vid dygnsdos över 5 000 IE LMH görs en individualiserad planering kring trombosprofylax 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 1 dygn, under förutsättning att situation är stabil. Fortsätt kontroller av anti-FXa-aktivitet.

OBS! Kontraindikation för EDA/spinal anestesi vid högdosprofylax!, se SFAI: [Riktlinje för obstetrisk spinal/epidural anestesi vid hemostasrubbnig och antikoagulantibehandling.](#)

Vid absolut behov av EDA/spinal anestesi görs individuell planering före partus se ovan.

15.8.7 Trombosprofylax postpartum

Normaldosprofylax

Trombosprofylax påbörjas 12 timmar efter senaste injektion under partus. Dalteparin (Fragmin) 5 000 IE alt. tinzaparin (Innohep) 4 500 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 kan amning ske på sedvanligt sätt. Ingen av substanserna går över i modersmjölken så att barnet påverkas. Neonatolog informeras om behandling med warfarin då ibland kontroll av PK(INR) hos barnet görs vid prematuritet. DOAK är kontraindicerade vid amning p.g.a. övergång i bröstmjolk.

15.9 Blödningskomplikation vid antikoagulantibehandling

Vid *mindre blödningskomplikation* < 500 mL kontrolleras TPK, APTT, PK(INR) och anti-FXa-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/obstetriker. Kontrollera hemostasprover. LMH sätts ut helt. Transfusion av erytrocyter, plasma och andra blodkomponenter ges enligt gängse rutiner. Protaminsulfat, neutralisering av antikoagulantiaeffekt, är vanligtvis endast aktuellt vid överdosering av LMH, kontakta koagulationsjouren, SU. 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. Tillståndet orsakas av IgG-antikroppar riktade mot komplex mellan heparin och trombocytfaktor 4 (PF4), vilket leder till trombocytaktivering och ökad risk för trombos. 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 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, SU.

16 Förkortningar/ordförklaringar

ADP (hämmare)

Adenosindifosfat. 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 FVII och XIII. Förlängs vid behandling med flertalet antikoagulantia t.ex. warfarin, hepariner inklusive LMH, intravenösa och perorala trombinhämmare (dabigatran) och perorala faktorX-hämmare (rivaroxaban, apixaban, edoxaban).

ASA

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

CAT

Cancerassocierad trombos

CTEPH

Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension

CTEPD

Kronisk tromboembolisk pulmonell sjukdom

DOAK

Direktverkande orala antikoagulantia, synonym med NOAK (non-vitamin K oral anticoagulant).

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

Estimerad glomerulär filtrationshastighet. En indirekt beräkning av glomerulusfiltrationen 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 50-60 % 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.

MR

Magnetisk resonanstomografi

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

Selektiva serotoninåterupptagshämmare – läkemedel mot depression och ångest.

SVT

Superficiell ventrombos, 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

Katarina Glise Sandblad, Maria Roupe och Mazdak Tavoly

Innehållsansvariga

Katarina Glise Sandblad, ÖL, MAVA SU/Ö och Koagulationscentrum, SU/SS

Maria Roupe, ÖL, Medicinkliniken, SU/M och Koagulationscentrum, SU/SS

Mazdak Tavoly, ÖL, Akutmedicin och Geriatrik SU/SS

Medförfattare

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

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

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

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

Jonas Feldthusen, ÖL, Akutmedicin NU-sjukvården

Anna Hagman, ÖL, Mödrahälsovård, Regionhälsan VGR

Clara Hjalmarsson, ÖL, VO Kardiologi SU/SS

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

Vladimir Radulovic, ÖL, Sektionen för Hematologi och Koagulation SU/SS Maria

Revelj, ÖL, Obstetrik, Kvinnokliniken SU/Ö

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

Piotr Matusik, ÖL, Hematologi, Södra Älvsborgs Sjukhus

Tack till

Peter Kälebo, Röntgenkliniken SU/Ö.

Nikolaos Papachrysos, Sektionen för gastroenterologi, SU/Ö

Erik Lindgren, Neurologen, SU/SS

Kristian Smidfelt, Kärlkirurgen, SU/SS