

Vårdprogram för handläggning av venös tromboembolism (VTE)

Maj 2001
Giltigt till och med 1 juni 2003

Kontaktperson:

Urban Säfwenberg, medicincentrum, Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala
Tfn 018/611 43 74
E-post urban.safwenberg@medicin.uas.lul.se

Sekretariat:

Solveig Karlsson, medicincentrum, Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala
Tfn 018/611 27 30
E-post solveig.karlsson@medicin.uas.lul.se



Akademiska sjukhuset
Landstinget i Uppsala län

Djup ventrombos

Målsättning med behandlingen	3
Anamnes, klinik och riskfaktorer	3
Diagnostiska metoder	3
Flebografi	3
Ultraljud/duplexdoppeler	4
Datortomografi/MRT	4
Provtagning	5
Utredning	5
Koagulationsutredning	5
Behandling	5
DVT i nedre extremitet (inklusive iliofemorala trombosor)	5
Poliklinisk behandling	5
Inneliggande behandling	6
Mobilisering/kompressionsstrumpa	6
Farmakologisk behandling	6
Trombolys vid DVT	6
Behandlingstidens längd	6
Långtidsbehandling med LMH	7
Annan tromboslokalisering	8
Djup ventrombos vid graviditet	9
Patienter med ökad blödningsrisk	9

Lungemboli

Målsättning med behandlingen	10
Symtom/klinik	10
Riskfaktorer/predisponerade faktorer	10
Basalutredning	10
Diagnostiska metoder	11
Behandling vid lungemboli	12
Trombolys	12
Heparinschema	13
LMH-behandling av lungemboli	13
Utredning och koagulationsutredning	14
Vena cava-filter	14
Kirurgisk embolektomi	14
Waranbehandling vid VTE (AVK-, antivitamin-K-behandling)	14
Åtgärder vid för högt PK-värde (INR) utan blödningssymtom	14
Åtgärder vid Waranblödning	15
Waranbehandling inför tandextraktion	15
Waranbehandling inför kirurgi	16
AVK-behandling vid överkänslighet mot Waran	16
Avslutande Waranbehandling	16
Tromboembolism i primärvården	16
Appendix	17
1. Doseringsschema för Fragmin	17
2. Schema för poliklinisk inställning av Waran vid DVT	18
3. Diagnostiskt nomogram	19

DJUP VENTROMBOS (DVT)

Diagnosnummer: Venös trombos i femoralisven i80.1, annan ven i80.2

Målsättning med behandlingen

- Förebygga lungembolism och trombosprogress
- Minska lokala symtom i akutskedet
- Minska risken att utveckla ett posttrombotiskt syndrom

Alla symtomgivande djupa ventromboser skall behandlas

Anamnes, klinik och riskfaktorer

- Hereditet för tromboembolisk sjukdom
- Känd koagulationsrubbnig
- Tidigare venös tromboembolism
- Operation/trauma
- Immobilisering/gipsning/långa resor
- Övervikt
- Malignitet
- Östrogen (även substitutionsbehandling)/P-piller/graviditet/puerperium
- Neuroleptika (framför allt så kallade lågdospreparat)
- Inflammatorisk bindvävssjukdom
- Inflammatorisk tarmsjukdom
- Nefrotiskt syndrom

Den kliniska diagnosen är svår, antalet riskfaktorer predikterar DVT bättre än symtom och kliniska tecken.

Observera att yttlig tromboflebit hos patient utan varicer kan vara tecken på DVT.

Diagnostiska metoder

Enkla, tillförlitliga laboratorieanalyser saknas. I dag tillgängliga snabbmetoder för D-dimer har låg sensitivitet och låg specificitet.

Att observera:

- Differentiering mellan färsk och gammal trombos kan röntgenologiskt vara svår. Kliniken får då avgöra. Reevaluering av flebogrammet kan vara av värde.
- Den diagnostiska undersökningen görs förträdesvis dagtid, patienten kan i avvaktan på undersökningen eventuellt vistas i hemmet. Fragmin ges om definitiv diagnostik fördröjs, fulldos (200 E/kg) om väntetiden är ½ - 1 dygn. ½ dos vid kortare väntetid.
Obs! Differentialdiagnostik gentemot tillstånd som kontraindicerar LMV-behandling.

Flebografi

Hög diagnostisk säkerhet. Hög sensitivitet och specificitet. Högt negativt prediktivt värde. Vissa svårigheter finns att visualisera vener ovanför inguinalligamentet samt vena profunda femoris.

Relativ kontraindikation/försiktighet: Nedsatt njurfunktion (ange S-kreatinin på remissen), pågående metformin-(Glucophage-)behandling, intorkad patient
Överkänslighet mot kontrastmedel. (Paraplyskydd*)

För metformin gäller: Vid S-kreatinin < 130 µmol/l kan flebografi utföras trots metforminbehandling om metformin utsättes i samband med undersökningen och återinsätts tidigast 48 timmar efter undersökningen (efter ny kontroll av S-kreatinin innan återinsättningen).

*)	Paraplyskydd vid kontrastmedelsöverkänslighet					
	Antal tim före rtg:	13 tim		7 tim	1 tim	
	T Prednisolon®	50 mg	+	50 mg	+	50 mg
	T Tavegyl®	1 mg	+	1 mg	+	2 mg

Ultraljud/duplexdoppler (non-compressible vein-test)

God diagnostisk tillförlitlighet för trombos i vena poplitea och proximalt därom. Jämförbart med flebografi (sensitivitet 96 %, specificitet 98 %). Falskt negativt ultraljud kan fås vid en icke okklusiv trombos eller dubblerade kärl. Undersökningen är utpräglat undersökarberoende.

CT/MRT

I dag inga förstahandsmetoder. Kan användas vid eventuell trombosdiagnostik i bäcken eller bål och/eller för att avgöra trombosutbredning.

Val av metod

Diagnostiskt förstahandsalternativ beror på lokala förhållanden och praktiska möjligheter. Internationellt har duplex kommit att dominera inom trombosdiagnostik. I C-län är för närvarande flebografi förstahandsalternativ.

Under följande förhållanden bör flebografi vara förstahandsalternativ:

- Tidigare trombos inom samma kärlområde.
- Om kirurgi eller trombolys övervägs.

Under följande förhållanden bör ultraljudsundersökning vara förstahandsalternativ:

- Vid klara proximala symtom
- Vid graviditet
- Vid kontraindikation för flebografi.
- När flebografi ej kan genomföras.

Dessutom kan ultraljud visualisera eventuellt övre begränsning av tromb i lilla bäckenet/vena cava.

Handläggning av patienter som söker efter klockan 16.30

Om flebografi/ultraljud ej beräknas komma till stånd förrän nästkommande dag och patienten bedöms kunna vänta hemma och kontraindikation mot LMH-behandling ej föreligger*)

- Tag prover enligt nedan
- Skicka remiss till röntgenavdelningen (ange prioritet < 24 timmar och kontrollera att aktuellt telefonnummer stämmer).
- Ge Fragmin 200 E/kg (maximalt 18 000 E) subkutant och skicka hem patienten med uppmaning att återkomma nästa dag via undersökning på röntgenavdelningen.

Röntgenavdelningen/röntgenläkaren har det medicinska ansvaret för att undersökningen kommer till stånd inom 24 timmar.

^{*)} Om kontraindikation mot LMH-behandling föreligger, kontakta röntgenavdelningen för eventuell akut undersökning.

Provtagning före behandling

- B-Hb
- B-TPK
- P-PK (INR)
- P-APT-tid
- S-krea

Basal utredning vid VTE

Behöver inte föregå insättande av behandling. Skall alltid göras oavsett om utlösande orsak finnes:

- Noggrann anamnes + status (inklusive palpation av lymfkörtlar, bröst, testiklar, prostata och PR)
- Provtagning: B-Hb, B-Lpk, B-celler, B-TPK, B-SR, leverstatus, S-albumin, S-Calcium, F-Hb x III , urinsticka
- Lungröntgen (kan uteslutas vid uppenbar orsak till trombosen och ung patient)

Vid misstanke på underliggande sjukdom kan riktade undersökningar göras efter symtom.

Koagulationsutredning

I cirka 60 procent av alla trombosfall föreligger en genetisk trombospredisponerande defekt. Av dessa individer insjuknar två tredjedelar i VTE i samband med annan trombosutlösande faktor och en tredjedel insjuknar utan uppenbar utlösande orsak.

Utredning göres vid något av nedanstående:

1. Hereditet för VTE
2. Patient under 60 års ålder, framför allt om ej uppenbar utlösande orsak
3. Även äldre patient med recidiv-VTE
4. Ovanlig tromboslokalisering (till exempel sinus sagittalis, bukkärl).

I basal koagulationsutredning bör ingå antitrombin, protein S, protein C, APC-resistens, protrombingenmutation, faktor VIII, lupusantikoagulans och kardiolipinantikroppar (kardiolipinantikroppar = serumprov) och i vissa fall bestämning av fibrinolytisk aktivitet och homocystein.

Behandling

1. DVT i nedre extremitet (inklusive iliofemorala trombosor)

Poliklinisk behandling

Opåverkad till måttligt påverkad patient utan kontraindikation.

Behandla med LMH i fix dos per kg kroppsvikt utan monitorering.

Om svar från undersökningarna dröjer till kvällen kan det av praktiska skäl vara bättre att lägga in patienten på intagningsavdelningen över natten och ombesörja den polikliniska behandlingen från och med nästa dag.

Observera! Den utskrivande läkaren bär ansvar för att meddelande och behandlingsordination sänds till mottagande enhet för fortsatt poliklinisk terapi.

Kontraindikation för poliklinisk behandling (= behandlas ineliggande)

- Uttalat lokalstatus
- Bristande medverkan (demens, etyl m m)
- När tillfredsställande vårdform saknas
- Vid pågående blödning eller risk för blödningskomplikation
- Annan sjukdom som kräver behandling respektive utredning ineliggande
- Grav leversjukdom
- Grav njursjukdom
- Trombocytopeni (TPK < 100)
- Känd heparininducerad trombocytopeni
- CNS-blödning för mindre än två månader sedan respektive skada, eller operation i CNS, öga eller öra för mindre än 14 dagar sedan
- Okontrollerad hypertoni (blodtryck > 200/110)
- Pågående graviditet (se sidan 9).

Dosering av lågmolekylära hepariner, Waran och praktiskt genomförande av poliklinisk VTE-behandling (se appendix 1)

Inneliggande behandling

Patienter som av medicinska eller vårdtekniska skäl ej kan behandlas polikliniskt. (se kontraindikationer för poliklinisk behandling sidan 5)

Allmänna vårdaspekter:

Mobilisering: Kan ske omedelbart efter att patienten fått stödstrumpa eller benet lindat oavsett tromboslokalisering. Höjd fotända på sängen vid vila och nattetid.

Kompressionsstrumpa: Efter avsvällning byts stödstrumpa till kompressionsstrumpa klass 2, som används dagtid så länge svullnadstendens kvarstår, dock minst sex månader. Försiktighet vid arteriell insufficiens. Patienten står själv för kostnaden.

Farmakologisk behandling

Rutinbehandling är Waran kompletterat med LMH tills terapeutiskt PK, dock minst fem dagar. För dosering av LMH och Waran se appendix 1.

Trombolys vid djup ventrombos

Trombolys bör alltid övervägas vid massiv svullnad, svår smärta. Behandlingsvinsten störst vid kort symtomduration, men kvarstår upp till 14 dagar (eventuellt längre).

Lokal trombolys: Bör väljas i första hand. Kontakta medicinbakjour för vidare kontakt med någon läkare från tromboemboligruppen vid AIM-sektionen. Behandlingen kan med fördel förläggas till kontorstid, men pat bör då behandlas med heparininfusion fram till eventuell trombolys.

Systemisk trombolys: Endast streptokinasbehandling under två - tre dygn är registrerad på indikationen djup ventrombos. Teoretiskt borde rtPA enligt lungembolischema fungera minst lika bra. Observera! Systemisk trombolys vid DVT är oftast mindre effektiv än lokal.

Trombektomi: Vid uttalad flegmasi eller venöst gangrän kan venös trombektomi övervägas för snabb tryckavlastning och förbättrad perfusion. Kontakta kärlkirurg.

Behandlingstidens längd

Allmänna synpunkter

Behandlingen syftar till att förhindra trombosprogress och lungemboli lika väl som sekundärprofylax mot uppkomst av ny trombos. Nyttan av behandlingen bör vägas mot risken för komplikationer till Waranbehandlingen.

Mortalitetsrisken på grund av Waranbehandling är cirka 0,3 % per år och risken för större blödning 3 - 7 % per år. Dödlighet vid re-DVT är cirka 2 - 4 % per år. Behandlingstidens längd är beroende av trombens utbredning och eventuella riskfaktorer och om riskfaktorer kan avlägsnas eller ej. Behandlingstiden blir därför individuell och bör reevalueras med jämna mellanrum.

Som riktlinje kan anges:

Vid förstagångstrombos	Temporär riskfaktor som avlägsnats*	Kronisk riskfaktor** eller okänt utlösande moment
Distal DVT (nedom v poplitea)	1,5 mån	6 mån
Proximal DVT	6 mån	6 mån
Lungemboli	6 mån	6 mån

* = P-piller, trauma, fraktur, operation, gipsning, långvarig immobilisering, längre flygresam m m

** = vissa kroniska riskfaktorer bör ha en annan behandlingstid (se tabell nedan).

Vid andragångstrombos	Temporär riskfaktor som avlägsnats*	Kronisk riskfaktor** eller okänt utlösande moment
Distal DVT (nedom v poplitea)	1,5 mån – 6 mån	Oftast långtidsbehandling
Proximal DVT	Långtidsbehandling, i vissa fall sex månader	Oftast långtidsbehandling
Lungemboli	Långtidsbehandling, i vissa fall sex månader	Oftast långtidsbehandling

Vid DVT-recidiv måste individuell bedömning göras där man också tar hänsyn till bland annat tiden till recidivet.

Vid tredje gångstrombos	Överväg kontinuerlig waranbehandling i samtliga grupper

Vid kroniska riskfaktorer eller koagulopatier hos patient med VTE	
Antitrombinbrist	Tillsvidarebehandling
Antifosfolipidantikroppssyndrom (kardiolipinantikroppssyndrom, lupus antikoagualans)	Åtminstone så länge patienten har förhöjda titrar
Protein C-brist, protein S-brist	Oftast tillsvidarebehandling
Homozygot APC-resistens	Tillsvidarebehandling
Heterozygot APC-resistens	6 månader vid förstagångstrombos, eventuellt tillsvidarebehandling vid recidiv
Homozygot protrombingenmutation	Tillsvidarebehandling
Heterozygot protrombingenmutation	6 månader vid förstagångstrombos, eventuellt tillsvidarebehandling vid recidiv
Homocysteinemi	Oklart

Kombination av genetiska defekter stärker indikationen för tillsvidarebehandling. Bedömning tillsammans med koagulationsexpert.

Långtidsbehandling med LMH

Långtidsbehandling med LMH kan tillgripas när waranbehandling är kontraindicerad.

Endast några få studier är gjorda på detta, men risken för osteoporos och trombocytopeni förefaller lägre för LMH än ofraktionerat heparin vid långtidsbehandling.

Fulldos Fragmin i 7 - 14 dagar, därefter halveras dosen till Fragmin 100 E/kg/dag under sedvanlig behandlingstid. Vid långtidsbehandling bör trombocyter kontrolleras samt tillskott av calcium och D-vitamin övervägas.

2. Annan tromboslokalisering

Armvenstrombos

Armvenstrombos utgör cirka 1 % av alla venösa tromboser. Cirka 30 % är sekundära till trauma och tryck utifrån (exempelvis ryggsäck), kateter (port á cath, CVK), komprimerande tumör, toraxapertursyndrom eller dylikt. Utlösande faktor bör, om möjligt, avlägsnas. Då venlumen är betydligt mindre än femoralisvenen är risken för massiva lungembolier mycket låg och långtidsbesvären är på grund av rikliga kollateraler ofta lindriga.

Diagnostik:

I första hand ultraljud. Om negativt fynd och stark klinisk misstanke komplettera med flebografi. Frikostigt med CT thorax för att utesluta eventuell komprimerande tumör.

Behandling:

LMH/Waran 2 – 3 månader vid okomplicerade fall. Behandlas med fördel polikliniskt.

Trombolys vid armvenstrombos:

Vid uttalade symtom, kort symtombudning och ung patient, kan generell alternativt lokal trombolysisk behandling övervägas (se sidan 6). Behandlingen kan oftast med fördel förläggas till kontorstid men pat bör då behandlas med heparininfusion fram till eventuell trombolys (kontakta kärlkirurg/medicinbakjour eller jourhavande röntgenolog, UAS, som kan förmedla kontakt med interventionskunnig radiolog).

Cavatrombos

Studier med LMH saknas på denna indikation varför *ofraktionerat* heparin av tradition är det som ges.

- I första hand lokal trombolys – kontakta medicinbakjour för vidare kontakt med någon läkare från tromboemboligruppen vid AIM-sektionen, medicencentrum, UAS. Kirurgi kan komma i fråga.
- Heparininfusion

Cerebral sinustrombos:

- Nya studier på lokal trombolys har visat lovande resultat. Kontakta neurologbakjour/medicinbakjour, Akademiska sjukhuset.

Isolerad muskelventrombos

- Även symtomgivande isolerad muskelventrombos kan ge lungemboli (LE) alternativt progrediera till mer proximal DVT och bör behandlas. Behandlingstidens längd är oklar; 6 veckor - 3 månader rekommenderas.

Mesenterica-, porta-, levervenstrombos:

Studier med LMH saknas på denna indikation varför *ofraktionerat* heparin av tradition är det som ges.

- För diskussion om trombolys kontakta gastroenterolog/hepatolog – annars Heparin.

Njurvenstrombos:

Studier med LMH saknas på denna indikation varför *ofraktionerat* heparin av tradition är det som ges.

- Överväg trombolys – annars heparininfusion. Kontakta njurjour alternativt urolog.

Retinal ventrombos:

- Skall ej behandlas med antikoagulantia. Ej koagulationsutredning.

3. Behandling av speciella patientgrupper

Djup ventrombos vid graviditet

Efter blödning är VTE den vanligaste dödsorsaken för gravida i västvärlden. Incidens 0,5 - 7/1 000 graviditeter, 3/4 ante partum, 2/3 av alla LE dock post partum. Cirka 90 % av post partum LE är kejsarsnittsrelaterade.

Vid diagnos bör kontakt ske med gynekolog inom specialistmödravården. Gravid kvinna med DVT eller LE skall skötas av gynekolog och koagulationsspecialist inom specialistmödravården.

Diagnostik (djup ventrombos)

Antitrombotisk behandling under graviditet och förlossning är associerat med risk för mamma och barn, samtidigt som underlåtenhet att diagnostisera och behandla en DVT/LE har en icke försumbar mortalitetsrisk, varför det är av yttersta vikt att driva diagnostiken fram till diagnos alternativt frikännande från VTE.

Ultraljud doppler på vida indikationer. Vid negativt ultraljud och fortsatt stark klinisk misstanke bör diagnostiken drivas vidare.

Behandling av djup ventrombos under graviditet

Behandlingen bör redan från början kunna ske med lågmolekylärt heparin då LMH ej passerar placenta. Se vidare under »långtidsbehandling med LMH». **Waran är teratogent och är kontraindicerat under graviditet, däremot passerar warfarin inte över till modersmjölk utan kan ges under amning utan risk.**

Riktlinjer för trombosprofylax vid graviditet

Följande patienter bör ha lågmolekylärt heparin som trombosprofylax i viktrelaterade doser mellan 2 500 - 7 500 E x 1 (Fragmin):

< 50 kg	2 500 IE Fragmin x 1
50 - 80 kg	5 000 IE Fragmin x 1
> 80 kg	7 500 IE Fragmin x 1

- Kvinna med tidigare trombos/lungemboli
- Hereditär trombofili (protein-S, protein-C, antitrombin, homozygot APC-resistens och homozygot protrombinogen mutation).
- Antifosfolipidantikroppar och tidigare missfall

Alla kvinnor med känd trombofili bör bedömas av koagulationsspecialist inför eventuell trombosprofylax.

Patienter med ökad blödningsrisk

Hos patienter som har en ökad risk för blödning och blödningskomplikationer bör man välja exempelvis Fragmin 100 E/kg x 2 (eventuellt med FXa-bestämning). Vid HIT (heparininducerad trombocytopeni) bör danaparoid (Orgaran[®]) användas med patienten inliggande.

LUNGEMBOLI

Diagnosnummer: Lungemboli med akut cor pulmonale i26,0, lungemboli UNS i26,9

I. Målsättning med behandlingen:

- Vid massiv embolisering snabbt uppnå tryckreduktion i lungkretsloppet och därmed högerkammeravlastning och mortalitetsreduktion
- Förhindra trombpålagring
- Förhindra ytterligare embolisering

II. Diagnostiskt nomogram (se appendix 3)

III. Symtom/klinik

Symtombilden mycket varierande. 95 % kan dock hänföras till någon av nedanstående tre »lungembolisyndrom»:

1. Akut dyspné (cirka 25 %)

Akut dyspné/takypne med lindriga - måttliga och ofta övergående symtom. Oftast normalt EKG och lungröntgen. Ofta endast lätt patologiska blodgaser. Motsvaras av mindre lungemboli utan lunginfarkt.

2. Pleurit, hemoptys (cirka 60 %)

Andningskorrelerad bröstsmärta, ofta med hemoptys och hosta.

Lunginfiltrat/pleuravätska vanligt. EKG vanligen normalt. Blodgaser: Ofta lätt sänkt PO₂ med i övrigt normala blodgaser.

3. Akut cor pulmonale/chock (cirka 10 %)

Akut dyspné, cyanos, tecken på högerkammersvikt, ofta med hypotension eller syncope. EKG: Ospecifikt patologiskt eller tecken på högerbelastning. Blodgas: Varierande grad av hypoxi.

Obs! Resterande 5 % av patienter med lungemboli har en atypisk bild med till exempel oklar försämring, accentuerad hjärtsvikt, obstruktivitet, takyarytmi eller subfebrilitet och kan ses hos framför allt äldre och patienter med samtidig hjärt-lungsjukdom eller annan underliggande sjukdom.

IV. Riskfaktorer/predisponerade faktorer:

Sammanfaller i stort sett med riskfaktorer för DVT, se sidan 3.

V. Basalutredning:

1. Anamnes: Symtombild, eventuellt predisponerande faktorer.
2. Artärgas: Så gott som aldrig av säkert diagnostiskt värde. Normala artärgaser utesluter ej lungemboli. Vanlig bild är sänkt PO₂ med normalt eller sänkt PCO₂.
3. Venösa prover: B-Hb, B-TPK, B-PK, P-APTT, P-kreatinin.
Eventuellt infarktprover, CRP.
D-dimer: Positivt värde lågt diagnostiskt utfall. Normalt värde vid kort symtomduration talar mot lungemboli. Bör värderas tillsammans med övrig utredning.
4. EKG: Ofta ospecifika förändringar. I typiska fall ses tecken på högerkammerbelastning såsom högerrotering av el-axel, S₁, Q_{III}-mönster, höger grenblock, inverterad T-våg i V₂ - V₄. EKG-förändringarna är ofta övergående.
5. Röntgen: Oftast normal. Pleuravätska, atelektas eller förhöjt diafragmavalv kan ses. Lunginfarktförändringar ses i mindre än 10 % av fallen och uppträder först efter några dygn.

VI. Diagnostiska metoder:

Val av diagnostisk metod varierar beroende på symtom, patientens tillstånd samt tillgänglighet av metod. Någon absolut riktlinje finns ej, utan man bör bedöma varje enskild patient och väga patientens symtom och allmäntillstånd mot graden av invasivitet och diagnostisk säkerhet av undersökningen.

Metod	Fördel	Nackdel	Rekommenderas vid:
Spiral-CT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non invasiv ▪ Relativt hög upplösning (till subsegmentell nivå) ▪ Högt differential-diagnostiskt värde ▪ Hög och snabb tillgänglighet 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kontrast (njurtoxiskt) ▪ Fordrar patient-medverkan ▪ Ger ingen/liten information om grad av högerkammerbelastning ▪ Falska negativa spiral-CT förekommer 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cirkulatoriskt påverkad* patient med oklar symtomatologi och där andra tillstånd behöver uteslutas ▪ Vid oklar diagnos (Obs! tamponad, aortadisektion eller ventilpneumothorax)
Pulmonalisangiografi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gold standard ▪ Hög upplösning ▪ Pulmonalstryck erhålls samtidigt ▪ Fordrar mindre patientmedverkan ▪ Tillgänglig dygnet runt på Akademiska sjukhuset ▪ Negativ pulmonalisangio utesluter betydelsefull lungemboli ▪ Ger tillräckligt diagnostiskt underlag för att ge trombolys 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Invasiv ▪ Kontrast (njurtoxiskt) ▪ Ej tillgänglig på alla sjukhus 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cirkulatoriskt* påverkad patient och stark** misstanke på lungemboli ▪ Patient med kända lungförändringar och misstanke på lungemboli ▪ Vid oklar diagnostik med andra undersökningar
Eko-kardiografi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Noninvasiv ▪ Patienten behöver ej flyttas ▪ Ringa pat.medverkan fordras ▪ Ej kontrast ▪ Ger differentialdiagnostiska svar på om kardiell orsak till symtomen föreligger 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indirekt diagnostik ▪ Användbar endast vid stora embolier som ger betydande högerkammerpåverkan eller utbredda centrala embolier ▪ Varierande tillgänglighet 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cirkulatorisk kollaps inför eventuell trombolys ▪ Uttalat påverkad patient som ej bedöms klara spiral-CT eller pulmonalisangio ▪ För att få uppgift om trombolysindikation föreligger vid tveksamma svar från annan undersökningsmetod (spiral-CT, scint) ▪ För utvärdering av given trombolys
Ventilationsperfusions-scintigrafi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Noninvasiv ▪ Ingen kontrast ▪ Låg stråldos ▪ Negativt scint hos lungfrisk patient utesluter betydelsefull emboli. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Låg tillgänglighet (endast kontorstid) ▪ Hög andel icke-diagnostiska resultat (framför allt vid samtidig hjärtlungsjukdom) ▪ Fordrar god patient-medverkan 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ringa påverkad eller opåverkad patient utan lungsjukdom eller hjärtsvikt ▪ Patient med njurinsufficiens

*** Cirkulatoriskt påverkad patient**

- Systoliskt blodtryck < 90 - 100 mm Hg och
- Takykardi > 100 - 120/min

**** Stark klinisk misstanke**

- Anamnes, symtom/tecken, EKG, lungröntgen eller laboratorieanalyser talande för lungemboli
- Riskfaktorer för venös trombos finns
- Annan sannolik förklaring saknas

***** Tecken på högerkammarpåverkan vid ekokardiografi**

- Typiska eko-förändringar: Paradoxal septumrörlighet, dilaterad högerkammare, reducerad höger kammarmotilitet
- Systoliskt PA-tryck > 45 - 50 mm Hg
- Högerkammare (RV)-tryck > 40 mm Hg

Behandling vid lungemboli

Vid massiv lungemboli uppstår akut högerkammarsvikt med risk för cirkulatorisk kollaps och död. Den initiala mortaliteten är då hög. 50 procent av dödsfallen inträffar under de första två timmarna.

Trombolys

Trombolys ger i flera studier snabbare upplösning av trombmassor och snabbare förbättring av hemodynamik än heparin i vissa situationer. Mortalitetstvinst jämfört med heparin-behandling är dock inte säkert visad. Trombolys effekt finns sannolikt åtminstone upp till 2 veckor efter symtomdebut.

Indikation för trombolys

1. Patient med cirkulatorisk påverkan*, Pa-tryck > 45 - 50 mm Hg och/eller högerkammarpåverkan***
2. Mer än 50 % av lungcirkulationen är obstruerad vid pulmonalisangio.
3. Patient med enbart högerkammarpåverkan*** (relativ indikation, diskutera med bakjour).

På vitalindikation hos patient med cirkulatorisk kollaps kan ibland trombolys behöva tillgripas utan att adekvat diagnostik hunnit genomföras. Kontakta bakjour.

Kontraindikationer för trombolys

Kontraindikationerna är relativa och måste vägas mot patientens tillstånd. Vid tveksamhet kontakta bakjour.

- Aktiv blödning/blödningsbenägenhet
- Pågående antikoagulantabehandling
- Operation eller större trauma inom 10 dagar
- CVL inom 6 månader, CNS-trauma eller operation inom två månader
- Gastrointestinal blödning/ulcus inom två månader
- Okontrollerad hypertoni, blodtryck > 180/110
- Endokardit, perikardit, akut pankreatit
- Blödning i öga, proliferativ diabetesretinopati, graviditet, hög ålder, svår leverinsufficiens

Om patienten är cirkulatoriskt påverkad* och stark misstanke** på lungemboli (LE) föreligger, ge heparin bolusdos 5 000 E intravenöst och starta därefter heparininfusion inför fortsatta undersökningar. När diagnosen är konfirmerad och om patienten uppfyller indikation för trombolys stoppas heparindroppet ½ timme innan trombolysbehandlingen.

Genomförande av trombolysbehandling

Om patienten uppfyller kriterierna för trombolys men endast är måttligt påverkad kan behandlingen med fördel uppskjutas till kontorstid om patienten har adekvat heparinbehandling. *Av praxis ges Actilyse, men Streptokinas har sannolikt jämförbar effekt.*

Actilyse bolusdos 10 mg intravenöst under 1 - 2 minuter följt av infusion 90 mg intravenöst under 2 timmar.

Obs! Vid kroppsvikt mindre än 65 kg skall totaldosen anpassas så att ej mer än 1,5 mg per kilo ges.

Vid mycket påverkad patient kan även doseringen som används vid coronar trombolys, 1,5-timmarsregimen, användas; se FASS.

Efter avslutad trombolysbehandling återinsätts heparin utan bolusdos.

Kontroll av trombolys effekt

Vid otillfredställande regress av symtom bör ekokardiografisk alternativt angiografisk kontroll av trombolysresultatet göras tidigast 90 minuter efter avslutad trombolysbehandling. Vid ofullständig behandlingseffekt (kvarstående högerkammerbelastning) bör ny trombolysbehandling övervägas. Efter kontroll av framgångsrik trombolys kan heparin sannolikt bytas mot lågmolekylärt heparin. Lågmolekylärt heparin kan ges i fulldos 1 - 2 timmar efter avslutad heparininfusion.

Heparinschema

1. Bolusdos 5 000 E heparin (1 ml à 5 000 E/ml)
2. Heparininfusion 20 000 E heparin (2 ml à 10 000 E/ml i 500 ml fysiologisk koksaltlösning [= 40 E/ml]). Startdos; infusionshastigheten i ml/timme = 0,5 x kroppsvikt i kg.
3. Kontroller: APT-tid 4 timmar efter behandlingsstart och 4 timmar efter dosändring. Vid stabil APT-tid kontroll en gång per dygn. Kontroll B-TPK efter tre dygn.
4. Behandlingsmål: APT-tid motsvarande 2 - 2,5 x utgångsvärdet (oftast 50 - 90 sekunder). APT-tid > 90- < 110 sekunder: Reducera infusionshastigheten. APT-tid > 120 sekunder: Stäng av infusion i 1 timme, reducera därefter hastigheten.

LMH-behandling av lungemboli

Om patienten ej uppfyller kriterierna för trombolys kan LMH ges om ej kontraindikation föreligger. Dokumentationen av poliklinisk behandling av lungemboli är sparsam, varför behandlingen bör inledas ineliggande. Enstaka, ej randomiserade studier, talar för att övergång till poliklinisk behandling bör kunna ske innan LMH-behandlingen är avslutad om följande omständigheter ej föreligger:

- Instabil hemodynamik
- Allvarlig hypoxi
- Hjärtsvikt
- Ökad blödningsrisk

Flera LMH har i dag indikation för lungembolibehandling (Innohep, Klexane, Fragmin). Av tradition har Fragmin använts vid Akademiska sjukhuset varför doseringsangivelserna här gäller Fragmin. Doseringsschemat gäller som för djup ventrombos:

- Fragmin 200 E/kg kroppsvikt en gång per dygn, maximalt 18 000 E/dygn.

Alternativt kan en något större dygnsdos fördelad på två gånger/dygn användas:

- Fragmin 120 E/kg kroppsvikt/12 timmar, maximalt 20 000 E/dygn.

Kontroll av faktor-Xa är ej nödvändigt.

Waranbehandling vid lungemboli

Patient som kan bli föremål för trombolys bör ej ges waran innan beslut om eventuell trombolys tagits. Waranbehandling såsom vid djup ventrombos. Behandlingstid minst 6 månader. För re-embolier, utlösande orsaker m m; se behandling av djupa ventromboser.

Utredning och koagulationsutredning

Samma som vid djup ventrombos; se sidan 5.

Vena cava-filter

Vena cava-filter inläggs perkutant under genomlysning av radiolog framförallt vid;

1. Kontraindikation mot AK-behandling
2. Fortsatt lungembolisering trots adekvat farmakologisk AK-behandling
3. Allvarlig blödningskomplikation under pågående AK-behandling som föranleder utsättande av AK-behandling.

Kirurgisk embolektomi

Kirurgisk embolektomi utförs av thoraxkirurg. Kan övervägas vid följande tillstånd;

1. Uttalad cirkulatorisk påverkan och absoluta kontraindikationer mot trombolys.
2. När svar på adekvat trombolysbehandling uteblir trots upprepade trombolysbehandlingar.
3. På vitalindikation vid hotande hjärtstillestånd.

Embolektomi har försökts med viss framgång vid pulmonell hypertension orsakad av kronisk lungembolism, vilket bör övervägas hos ung individ och tilltagande pulmonell hypertension. Kontakta thoraxkirurg, Akademiska sjukhuset.

Waranbehandling vid VTE (AVK-behandling, antivitamin-K-behandling)

Åtgärder vid för lågt PK-värde (INR)

Inom första månaden efter diagnos:

- $PK \leq 1,7 - 1,8$. Ge Fragmin 200 E/kg kroppsvikt x 1 och justera warandosen tills åter terapeutiskt INR
- $PK 1,9 - 2,0$. Justera warandosen.

Efter första månaden:

- $PK \leq 1,7$. Ge Fragmin 5 000 E x 1 och justera warandosen.

Åtgärder vid för högt PK-värde (INR) men utan symtom på blödning

$PK > 6,1$ Waranuppehåll minst två dagar. Överväg Konakion 1 - 2 mg.

$PK 4,9 - 6,1$. Gör uppehåll med Waran i två dagar, därefter nytt PK och ny dosering.

$PK 4,5 - 4,9$. Gör uppehåll med Waran en dag, därefter nytt PK.

$PK 3,0 - 4,5$. Justera warandosen.

Patienten uppmanas i samtliga fall att söka akut vid tecken på blödning

De flesta patienter med $PK > 6,1$ kan behandlas konservativt, överväg lågdoserat Konakion hos patienter med andra riskfaktorer för blödning, till exempel hög ålder (> 70 år), trombocytopeni eller trombocythämmande farmaka, njurinsufficiens, leversjukdom och tidigare allvarlig blödning. Konakion kan ges som sekundärprofylax vid venös

trombossjukdom, stroke och flimmer. Om Waranindikationen är mekanisk hjärtklaff görs individuellt ställningstagande, eventuellt i samråd med hjärtläkare eller koagulationsspecialist. Konakion kan ges intravenöst 1 mg, alternativt ge 1 mg av injektionslösning på sked direkt per os eller på sockerbit (droppar Konakion är avregistrerade i Sverige).

Åtgärder vid waranblödning

Livshotande inre blödning eller intrakraniell blödning eller i samband med trauma eller behov av akut kirurgi.

Eftersträva att sänka PK till <1,5.

Vid misstanke på intrakraniell blödning vid pågående waranbehandling är snabb handläggning av yttersta vikt. K-vitamin (Konakion) ger inte tillräckligt snabb effekt (effekt först efter ca 10 timmar) och är dessutom mycket svårstyrt.

- Prothromplex-T, (koagulationsfaktorkoncentrat - licenspreparat, finns på CIVA/IVA/blodcentralen) 10 E/kg höjer PK (mätt i procent) med cirka 15 - 20 procentenheter* och har omedelbar effekt (förstahandspreparat vid intrakraniell blödning). Halveringstid 6 -8 timmar. Kontakta koagulationsjour.
- Cellfattig plasma (behöver ej vara färskfrusen) 10 ml/kg höjer PK-värdet (mätt i procent) med 10 - 15 procentenheter* (Detta kan dock innebära stora mängder färskfrusen plasma för att reversera en waranblödning vilket kan påverka patienten hemodynamiskt)

*använd omvandlingstabell för motsvarande sänkning i INR

Waranbehandling inför tandextraktion

Alternativ 1. Hemostas med lokalbehandling; Munsköljning med Tranexamsyra. Patienten förses med ett recept på ex-temporeberedning från apoteket.

»Munvatten Tranexamsyra» (ex tempore)		
Läkemedelsform	Styrka	Mängd
Lösning för munsköljning	4,8 %	200 g
»Munsköljning med 10 ml lösning under 2 minuter 4 gånger dagligen i 5 dagar. Lösningen skall ej sväljas»		

1. Första behandlingen sker hos tandläkaren före suturering. Noggrann lokal hemostas görs av tandläkaren. Adrenalinhaltiga lokalanestetika bör undvikas.
2. Efter ingreppet munsköljning med 10 ml lösning under 2 minuter, 4 gånger dagligen tills hemostas. Viktigt att ej svälja lösningen.

Om ex temporelösning Tranexamsyra ej finns att tillgå kan man använda lösning Cyklokapron 5 % där 10 ml Cyklokapron mixtur eller injektionsvätska upplöses i 10 ml fysiologisk koksalt.

Alternativ 2: Ändring av warandoseringen inför eventuell tandextraktion. Om alternativ med Tranexamsyra ej är tillämpligt kan man efter första behandlings-månaden tillfälligt utsätta Waran inför tandextraktion. Waran utsättes helt dag 3 och 2 före ingreppet. Dagen före ingreppet ordineras halva ordinarie Warandosen. PK-prov tas på morgonen innan ingreppet och PK ska då ligga på PK <1,8. Nästföljande två dagar ges 1,5 gång den normala Warandosen för att snabbt uppnå terapeutisk nivå.

Waranbehandling inför kirurgi

Mindre operationer kan genomföras vid ett PK <2,1. Större ingrepp kräver PK 1,8-1,6.

-3 och -2 preop-dagarna *)	-1 preop-dagen inläggning på sjukhus	OPERATION Om PK acceptabelt	+1 postop-dagen	+2 postop-dagen och tills PK $\geq 2,1$ %
Inget Waran	Waran (eventuellt 0,5 ggr ordinarie dos)	Waran ordinarie dos postoperativt	Waran 1,5 ggr ordinarie dos	Waran 1,5 ggr ordinarie dos

Fragmin kan ges som tromboemboliskydd efter individuell bedömning.

AVK-behandling vid överkänslighet mot Waran.

Alternativ till Waran:

- Vid misstänkt överkänslighet mot färgämnet (exanthen/hudutslag):
 - **Vita Waran** (Nycomed AB - licenspreparat)
- Vid biverkningar (oftast alopeci):
 - **Marcumar** (Phenprocoumon, Roche - licenspreparat)
 - **Sintrom** (Acenocoumarol, Novartis - licenspreparat)

Effekten av medlen mäts liksom Waran i PK (INR) och Marcumar- och Sintromdoser motsvarar cirka hälften av den för Waran.

Avslutande av Waranbehandling

Risken för trombotiskt rebound-fenomen vid abrupt utsättning av Waran är ej kliniskt relevant varför Waran kan avslutas utan nedtrappning.

Tromboembolism i primärvården

Vid misstanke på VTE i primärvården – akut remiss till medicinakuten (AKM). Remissen bör innehålla uppgifter om anamnes, klinik och riskfaktorer: se sidan ... Flebografi/ultraljud på misstanke DVT görs vanligen inte kvälls- och nattetid. Därför bör patient med misstanke på DVT och som ej bedöms komma till akutmottagningen förrän efter klockan 16.30, och där kontraindikation mot LMH-behandling ej föreligger, kunna ges LMH (Fragmin 200 E/kg, maximalt 18 000 E subcutant) och skickas hem med rekommendation att söka akutmottagningen nästa morgon (givetvis med remiss).

Medicencentrum åtar sig inställningen av warandoseringen på patienter med VTE. Beslut om koagulationsutredning fattas av medicencentrum. Därefter utremitteras patienten till respektive husläkare eller sjukhem. I epikris och utskrivningsmeddelande samt akutanteckning skall indikation för waranbehandling finnas samt behandlingstidens längd. Waranordinationer och PK-värden skall faxas. Husläkaren skall "kvittera utskrivningsmeddelandet". I brådskande fall skall telefonkontakt tas med vederbörande husläkare.

I de fall koagulationsutredning bör ske under fragminskydd behåller klinikens PAL ansvaret för patienten till dess denna utredning är gjord och svar erhållits, varefter patienten kan utremitteras till husläkare med rekommendationer om eventuellt fortsatt antikoagulantibehandling.

APPENDIX 1

De flesta lågmolekylära hepariner (LMH) är tillämpliga för poliklinisk behandling. I C-län har Fragmin[®] använts polikliniskt och tabellen används här som doseringsexempel.

- 1 Första dosen Fragmin anpassas så att nästföljande dos kan ges mellan kl 08.00 och 10.00 påföljande dag enligt följande:

Tidpunkt för första injektion	Första dos Fragmin subcutant	Maximal Fragmindos
08.00 - 14.00	200 E/kg	18 000 E
14.00 - 20.00	150 E/kg	15 000 E
20.00 - 02.00	100 E/kg	10 000 E
02.00 - 08.00	50 E/kg	5 000 E

- 2 Därefter ordineras Fragmin 200 E/kg subcutant en gång dagligen. Använd endossprutor enligt följande:
Fragmin 25 000 E/ml

Vikt (kg)	Fragmin (endosspruta) 25 000 E/ml
46 – 56	10 000 E (0,4 ml)
57 – 68	12 500 E (0,5 ml)
69 – 82	15 000 E (0,6 ml)
> 82	18 000 E (0,72 ml)

Skriv recept för fem dagars behandling med två uttag.

- 3 Fyll i doseringsanvisning och recept för Fragmin och Waran och förse patienten med Waranbricka och information.
- 4 Meddela enheten som ombesörjer fortsatta injektioner av Fragmin- och/eller Waranordinationer och PK-provtagning. *Observera!* Inte alla apotek har lågmolekylärt heparin på lager. (Finns på sjukhusapoteket).
- 5 Ombesörj utprovande av stödstrumpa och senare kompressionsstrumpa; se sidan
- 6 Ordinera Waran för två - (tre) dagar framåt; se sidan 14.
- 7 Ta preliminär ställning till om patienten skall undersökas med avseende på malignitet (det vill säga om inte uppenbar anledning till trombos föreligger)
- 8 Skriv remiss till respektive mottagning för uppföljning och ställningstagande till koagulationsutredning m m.
- 9 Anpassa insättandet av Waran för att undvika Waranordination på en lördag eller söndag då mottagningen är stängd (se nedan).

Patienten skall givetvis ha Fragmin från det att diagnosen är ställd, men man kan vänta med att börja med Waranbehandling så att dag 3, alternativt dag 4, infaller på en vardag enligt schema:

APPENDIX 2

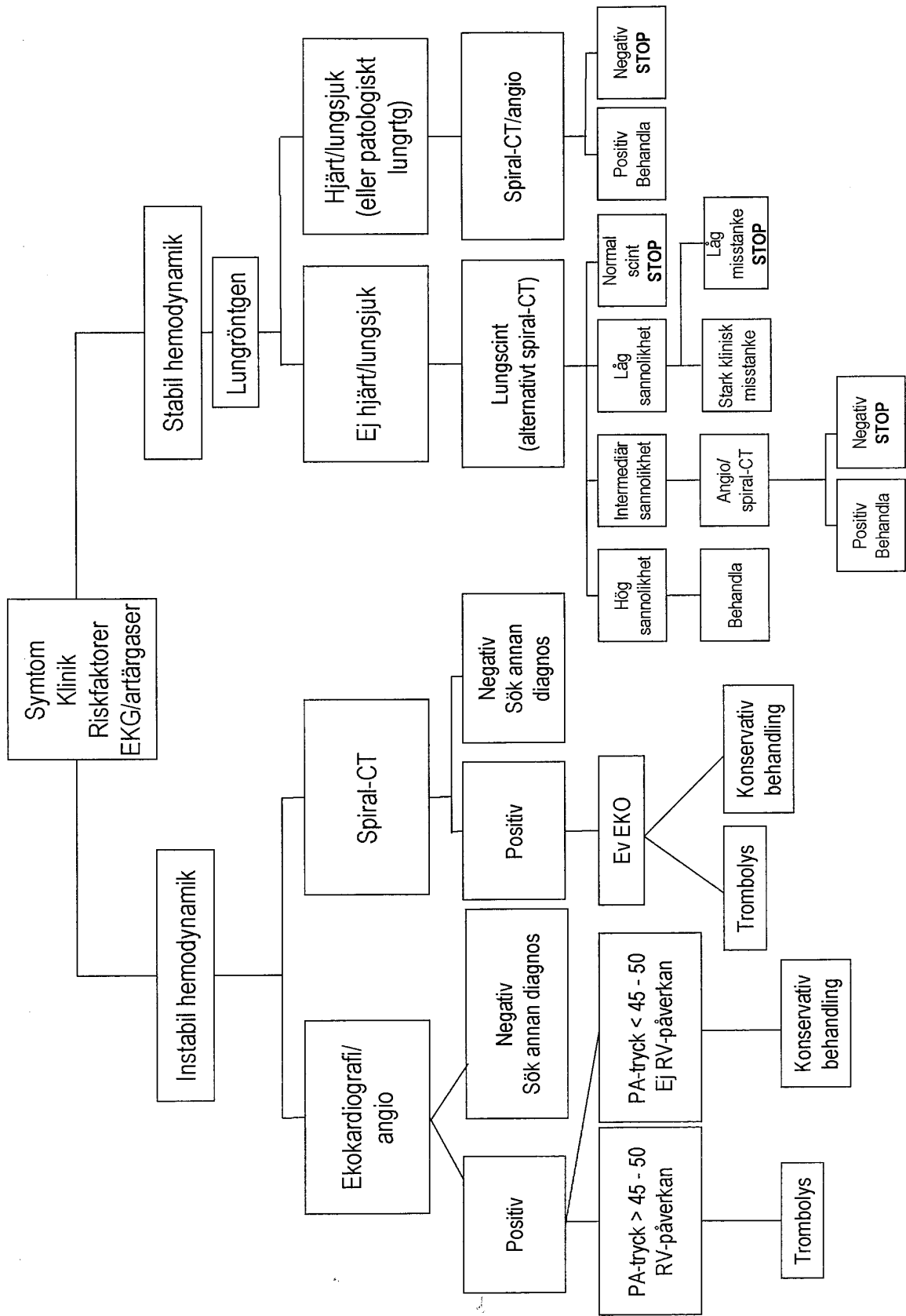
Schema för poliklinisk inställning av Waran på patienter med djupa ventromboser:

Dag då patienten påbörjat behandlingen ↓	Doseringsförslag för kommande dagar							
	Må	Ti	On	To	Fr	Lö	Sö	Må
Må	Waran 6 - 3 tabletter	Waran 4 - 2 tabletter	Nytt PK					
Ti		Waran 6 - 3 tabletter	Waran 4 - 2 tabletter	Nytt PK				
On			Waran 6 - 3 tabletter	Waran 4 - 2 tabletter	Nytt PK			
To				Enbart Fragmin	Enbart Fragmin	Waran 6 - 3 tabletter	Waran 4 - 2 tabletter	Nytt PK
Fr					Enbart Fragmin	Waran 6 - 3 tabletter	Waran 4 - 2 tabletter	Nytt PK
Lö						Waran 6 - 3 tabletter	Waran 4 - 2 tabletter	Nytt PK
Sö							Waran 6 - 3 tabletter	Waran 4 - 2 tabletter

Waran ordineras fram till dag före nästa vardag, dock vanligen maximalt två dagar. **Endast Fragmin (ej Waran)** till två dagar före nästa möjliga PK-provtagnings-dag. Fragmin injiceras tills PK terapeutiskt, dock minst under 5 dagars waranbehandling.

Observera! Om patienten skall sköta sina Fragmininjektioner själv hemma är det viktigt att försäkra sig om att patienten lärt sig tekniken innan patienten skickas hem.

Lungemboli – diagnostiskt nomogram



Vårdprogrammet har utarbetats av:

David Bergqvist, kärlkirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset

Anders Hägg, medicincentrum, Akademiska sjukhuset

Elsvig Löwenhoff, primärvården i Uppsala

Peter Ridefelt, koagulationsenheten, avdelningen för klinisk kemi, Akademiska sjukhuset

Agneta Siegbahn, koagulationsenheten, avdelningen för klinisk kemi, Akademiska sjukhuset

Christina Stafberg, medicinskt centrum, Enköpings lasarett

Urban Säfwenbergs, medicincentrum, Akademiska sjukhuset

Bengt Wahlström, medicincentrum, Akademiska sjukhuset