

Vårdprogram för

Venös tromboembolism

Antikoagulantibehandling
hos vuxna

Venös tromboembolism och
graviditet

Introduktion

Vårdprogrammet "Venös tromboembolism och Antikoagulantibehandling" för Sahlgrenska, Östra och Mölndal skrevs första gången 1998. Nya reviderade versioner har tagits fram fyra gånger, senast 2007. Inför aktuell revision har arbetsgruppen utökats med representanter från NU-sjukvården, Skaraborgs Sjukhus och Södra Älvsborgs Sjukhus för att vårdprogrammet skall vara ett regiongemensamt dokument. Författarna har tagit del av motsvarande vårdprogram för Stockholm, Södra sjukvårdsregionen och gällande vårdprogram för ovanstående sjukhus i regionen, SBU rapport 158; 2002, Socialstyrelsens riktlinjer 2004 "Förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism", Information från Läkemedelsverket 1; 2006 "Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin -K (AVK) läkemedel", Svensk Förening för Obstetrik & Gynekologi arbetsgrupps rapport "Hemostasrubbnings inom obstetrik och gynekologi" samt internationella dokument som "Antithrombotic and Thrombolytic Therapy" 8th Ed ACCP Guidelines Chest June 1, 2008; 133 (6 suppl).

Vårdprogrammet omfattar huvudsakligen diagnostik och behandling av venös trombosjukdom och handläggning vid blödning och kirurgi hos vuxna.

Denna upplaga ersätter tidigare lokala upplagor. Aktuell version finns tillgänglig som PDF-fil på Sahlgrenskas hemsida med intern och extern åtkomst.

Synpunkter på vårdprogrammet kan lämnas till nedanstående ansvariga författare vid respektive sjukhus.

Vårdprogrammet stöds av terapigruppen "Blod" i läkemedelskommittén VG-region, Sektorsrådet för internmedicin och Sektorsrådet för kvinnosjukvård i VG-region.

Arbetsgruppen för regiongemensamt vårdprogram 110215

Lennart Stigendal 1, Fariba Baghaei 1, Henry Eriksson 2, Jonas Feldthusen 3, Margareta Hellgren 4, Peter Johansson 5, Tomas Jonson 6, Leif Lapidus 7, Kristina Malmgren 8, Eric Bertholds 8, Per-Åke Moström 9, Vladimir Radulovic 1.

*1) Koagulationscentrum Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Sahlgrenska
2) Medicinkliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset Östra, 3) Medicinkliniken NÄL, 4) Kvinnokliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset Östra,
5) Medicinkliniken Uddevalla Sjukhus, 6) Medicinkliniken Södra Älvsborgs Sjukhus (SÄS), Borås, 7) Medicinkliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset Sahlgrenska, 8) Skaraborgs Sjukhus (SkaS), 9) Medicinkliniken Sahlgrenska Universitets-sjukhuset Mölndal.*

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

ICD koder	8	
Riskfaktorer för venös tromboembolism	9	
VTE: Överväganden vid diskrepans mellan klinik och "objektiva" metod	10	
Djup ventrombos (DVT)	10	
Diagnostik		10
Utredningsalgoritmer DVT		11
Kommentarer om undersökningsmetoder och algoritmerna		12
Poliklinisk behandling eller slutenvård?		13
Verifierad DVT - handläggning på akutmottagningen	13	
Behandling av DVT	14	
Muskelvenstromboser		14
Övriga bentromboser		14
Doseringsanvisningar för LMH vid behandling av VTE	15	
LMH dosering och sänkt trombocytantal		17
LMH dosering och nedsatt njurfunktion		18
Start av Waran/Warfarinbehandling	19	
Startdoser vid Waran/Warfarin nyinställning		19
Avvakta med Waran/Warfarin		19
Kontraindikationer mot start av Waran/Warfarinbehandling (förutom malignitet)		19
Waran/Warfarin Dosbehov		20
Målvärde för Waran/Warfarinbehandling		20
Faktorer som inverkar på Waran/Warfarin- (AVK-)behandling		20
Interaktioner med Waran/Warfarin och läkemedel	21	
Interaktioner med Waran/Warfarin och naturläkemedel	22	
Blödningsrisk vid kombination Waran/Warfarin och trombocythämmare	22	
Mobilisering efter DVT	23	
DVT behandlingstider	23	
Överväganden vid beslut om förlängd AK – behandling		24
D-dimer som recidivrisksmarkör		24
Uppföljning DVT (återbesök, utredning)	24	
Lungemboli	25	
Diagnostik av lungemboli		25
Diagnosstöd vid lungemboli - Wells score		26
Utredningsalgoritm lungemboli (stabil hemodynamik)		27
Indelning av påvisad LE		29
Instabil hemodynamik (oftast kraftigt påverkad patient)		29
Behandling av lungemboli vid instabil hemodynamik (trombolys)		29
Behandling vid stabil hemodynamik med högerkammardysfunktion		30
Behandling vid stabil hemodynamik utan högerkammardysfunktion		30

Heparininfusion (dropp) indikationer vid lungemboli	30
Övergång från heparininfusion till LMH:	30
Mobilisering vid lungemboli	31
Behandlingstider vid lungemboli	31
D-dimer som recidivriskmarkör	32
Uppföljning vid lungemboli (återbesök, utredning)	32
Lungemboli symtomfrekvens och prognosmarkörer	33
Armvenstrombos	33
Trombos vid intravenös infart (eller kabel)	34
Trombos i övriga vener	34
Retinalvenstrombos	35
Sinustrombos	35
V. Jugularis trombos (halsvenstrombos)	35
V. Cava superior trombos	36
Trombos i splanchnicus området (bukvenstrombos)	36
P-piller, östrogenbehandling och VTE	38
P-piller	38
Östrogenbehandling	38
Resor och kirurgi efter venös tromboembolism	39
Tromboflebit	39
Långtidsbehandling med LMH	40
Provtagning vid start av långtidsbehandling	40
Komplikationer vid långtidsbehandling	40
Dosering av LMH vid långtidsbehandling	41
Val av LMH vid långtidsbehandling hos cancerpatienter:	42
Terapivikt vid LMH behandling hos cancerpatienter	42
LMH dosering och sänkt trombocytantal	42
Kontroll av LMH- och Arixtrabehandling med anti-Xa metod	43
Trombolys	44
Blödningsskomplikation vid trombolysbehandling.	45
Elektiva ingrepp vid behandling med Waran/Warfarin och LMH	46
Överbryggande behandling med LMH	47
Postoperativ Antikoagulation	47
Dosering för LMH för högriskpat. vid kort uppehåll med Waran/Warfarin	47
Dosering för LMH för lågriskpat. vid kort uppehåll med Waran/Warfarin	48
Kommentar till LMH-dosering i samband med operation	48
Arixtra (fondaparinux) som trombosprofylax	48
Antikoagulantia och operatörens ansvar	48
Waran/Warfarin och ECT	48
Nya antikoagulantia	49
Rivaroxaban	49

Dabigatran		49
Blödningskomplikationer och AK-behandling	49	
Allvarlig blödning		49
Reversering av AVK-behandling	50	
Reversering av andra Antikoagulantia	51	
Hepariner		51
Specifik faktor Xa och trombinhämmare		51
Perorala trombinhämmare		51
Behandling vid blödning med antikoagulantia utom Waran/Warfarin	51	
Blödning vid LMH behandling		51
Allvarlig blödningskomplikation i samband med heparininfusion		52
Blödningskomplikation vid trombolys		52
Handläggning av allvarlig blödning och faktor Xa hämmare (Arixtra (fondaparinux) och Xarelto (Rivaroxaban))		52
Handläggning av allvarlig blödning och trombinhämmare Pradaxa (Dabigatran)		52
Blödningsrisk antikoagulantia + trombocythämmare		53
ASA		53
SSRI preparat		53
NSAID		53
ADP-hämmare		53
Koagulationsutredning vid VTE	53	
Tranexamsyra (Cyklokapron®) vid antikoagulantia behandling	56	
Protaminsulfat - Leo för neutralisering av heparin/LMH	57	
"HIT" - heparininducerad trombocytopeni	58	
Byte av antikoagulantia behandling vid HIT		59
Arixtra (fondaparinux)som långtidsbehandling vid HIT		59
Förgiftning Waran/Warfarin, LMH och övriga antikoagulantia	60	
Intoxikation med AVK –medel (Waran/Warfarin mfl., råttgift)		60
Intoxikation med LMH		60
Överdosis/intoxikation med Pradaxa (dabigatran)		61
Överdosis/intoxikation med Xarelto (rivaroxaban)		61
Heparininfusion (heparinstyrka 5.000 E/ml)	61	
Övergång från heparininfusion till LMH:		62
Heparin - omräkningstabell		62
Vårdprogram Venös tromboembolism och graviditet	64	
DVT diagnostik vid graviditet		64
Kommentarer till tabellen	64	
Lungemboli diagnostik vid graviditet		65
Trombos i cerebrala vener (sinustrombos) vid graviditet		65
Strålningsrisker för foster och moder med olika undersökningar		65

Amning i samband med diagnostiska metoder		65
Behandling av VTE vid graviditet	65	
Trombofiliutredning vid graviditet		67
Mobilisering och kompressionsstrumpa vid graviditet		67
Antikoagulantibehandling vid graviditet	67	
DVT i nedre och övre extremiteter och bäckenvenor vid graviditet		68
Lungemboli, vena cava trombos eller DVT på ovanlig lokalisering eller ökad blödningsrisk vid graviditet		69
Högdosprofylax vid akut VTE under graviditet		69
Trombektomi vid graviditet		70
Trombolys vid Lungemboli/Sinustrombos och graviditet		70
Handläggning av partus vid terapeutisk antikoagulantia- behandling	70	
Planerad förlossning		70
Akut förlossning		70
Kontraindikation för EDA/spinal anestesi.		71
Åtgärder avseende barn vid partus		71
Handläggning post partum av antikoagulantibehandlade mödrar		71
Kontroll av antikoagulantiaeffekt postpartum		72
Amning		72
Behandlingslängd av VTE vid graviditet		72
Trombosprofylax i samband med graviditet	73	
Trombofiliutredning om gravid haft VTE tidigare		73
Trombofiliutredning om gravid har hereditet för VTE		74
Kompressionsstrumpa vid graviditet	74	
Trombosprofylax under graviditet	74	
Indikation för farmakologisk trombosprofylax vid graviditet		74
Riskbedömning av VTE risk under graviditet och puerperium		75
Åtgärder med utgångspunkt från summan av kvinnans riskpoäng		76
Trombosprofylax med LMH vid graviditet	77	
Normaldos LMH trombosprofylax vid graviditet		77
Högdos LMH trombosprofylax vid graviditet		77
Övergång till LMH från Waran/Warfarin (eller andra AVK-medel) vid graviditet		78
Handläggning av trombosprofylax vid partus	78	
Kvinnor som har normaldosprofylax		78
Kvinnor som har högdosprofylax eller terapeutisk behandling		79
Kvinnor som har lågdos ASA enbart eller i kombination med LMH		79
Akut sectio och ingen trombosprofylax under graviditeten		80
Elektiv sectio och ingen tidigare trombosprofylax under graviditeten		81
Akut sectio och pågående normaldos trombosprofylax under graviditet		81
Elektiv sectio och pågående normaldos trombosprofylax under graviditet		81
Akut sectio och pågående högdos trombosprofylax under graviditet		82
Elektiv sectio och pågående högdos trombosprofylax under graviditet		82

Handläggning av normaldosprofylax postpartum	83
Handläggning av högdosprofylax postpartum	83
Amning	83
Blödningskomplikation vid antikoagulantibehandling under graviditet	83
Heparininducerad trombocytopeni (HIT) vid graviditet	83
Allergi mot LMH vid graviditet	84
Heparininfusion vid tromboembolism under graviditet	84
Förkortningar/ordförklaringar	86

ICD koder

- Tromboflebit –saphena parva-magna (I 80.0)
- Tromboflebit migrerande – malignitetsassocierad (I 82.1)
- Retinalvenstrombos (H 34.8)
- Distal bentrombos = nedom v. poplitea (I 80.2)
- Proximal bentrombos = v. poplitea eller högre (I 80.1)
- Armvenstrombos (I 80.8)
- Lungemboli I 26.9
- Trombos i levervener (I 82.0)
- Vena portatrombos (I 81.9)
- Njurvenstrombos (I 82.3)
- Vena cavatrombos (I 82.2)
- Mesenterialvenstrombos (K 55.0)
- Sinustrombos (I 67.9) + Cerebral infarkt (I 63.6)
- Posttrombotiskt tillstånd (I 87.0)
- Venös insufficiens (I 87.2)
- Antikoagulantiblodning (blödningslokal + D 68.3+Y57.9 + ATC-kod)
- Antikoagulantibehandling (Z 92.1)

Under graviditet

- Ytlig tromboflebit (O 22.2)
- Distal bentrombos (O 22.3)
- Cerebral trombos (O 22.5)
- Bäckvenstrombos eller annan venös trombos (O 22.8)

Under förlossning och puerperium

- Ytlig tromboflebit (O 87.0)
- Distal bentrombos (O 87.0)
- Cerebral trombos (O 87.0)
- Bäckvenstrombos eller annan venös trombos (O 87.0)

Under graviditet, förlossning och puerperium

- Lungemboli (O 88.2)

Trombofilidiagnoser

- APC resistens D68.5A
- Antitrombinbrist D86.5B
- Protein C brist D68.5C
- Protein S brist D68.5D

- Protrombingenmutation D68.5E
- Annan primär trombofili D68.5W
- Primär trombofili ospecificerad D68.5X
- Antifosfolipidantikroppssyndrom D68.6A
- Kardiolipinantikroppssyndrom D68.6B
- Närvaro av lupus antikoagulans D68.6C
- Annan specificerad trombofili D68.6W
- Annan trombofili ospecificerad D68.6X

Riskfaktorer för venös tromboembolism

Aktiv cancer

Trauma

Immobilisering

- Paralys/pares
- Operation (+ minst 2 v postoperativt)
- Gipsbehandling av nedre extremitet
- Infektion

Hög ålder (naturlig åldersrelaterad riskökning)

Övervikt (BMI \geq 30)

Inflammatorisk tarmsjukdom spec. vid skov (även artärtrombos).

S-albumin < 25 g/l (lungembolirisk ökad 3-4 ggr)

Tidigare VTE (resttrombos i större kärl ökar risken ytterligare)

Graviditet (hela graviditeten + upp till 8 v postpartum)

Hormonbehandling

- Östrogen- progesteronbehandling (p-piller, Hormonbehandling i klimakteriet, endometriosis).
- IVF (in vitro fertilisering) spec. höger v. jugularis-subclavia

I.v. katetrar och kablar (CVK, Pic-line, pacemakerkabel)

Hereditära och förvärvade koagulationsrubbingar (bidrar till alla övriga riskfaktorer)

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

Vid den primära bedömningen av en patient som söker för svullnad eller smärta i benet är det viktigt att vara medveten om att bara en minoritet av dessa patienter har en DVT. Potentiella risker finns både vid underdiagnostik (fatal lungemboli) och antikoagulation (fatal blödning). Denna kunskap motiverar därför användningen av validerade algoritmer tillsammans med objektiva metoder för att betryggande säkerställa eller avskriva 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 och DT som ultraljuds-undersökningar av olika kärlområden.

Djup ventrombos (DVT)

Diagnostik

DVT har flera differentialdiagnoser såsom venös insufficiens, posttrombotisk syndrom, varicer, tromboflebit, Bakercysta, erysipelas, muskelbristning, blödning.

Som stöd i diagnostiken av djup ventrombos av i första hand polikliniska patienter används "Wells score" ett poängsystem med vars hjälp man kan beräkna klinisk sannolikhet för DVT.

	Poäng
Aktiv cancer (palliativ eller behandlad senaste 6 mån)	1
Paralys/pares eller nyligen gipsbehandlad nedre extremitet	1
Immobilisering > 3 dagar eller kirurgi inom 4 veckor som krävt narkos eller regional anestesi	1
Ömhet/smärta längs de djupa venernas utbredning	1
Helbenssvullnad	1
Vadsvullnad \geq 3 cm jämfört med kontralaterala benet (mätt 10 cm nedom tuberositas tibiae)	1
Pittingödem i det symtomatiska benet	1

Vidgade ytliga vener (ej varicer)	1
Tidigare DVT eller lungemboli (oberoende av lokalisation)	1
Alternativ diagnos minst lika sannolik som DVT	-2

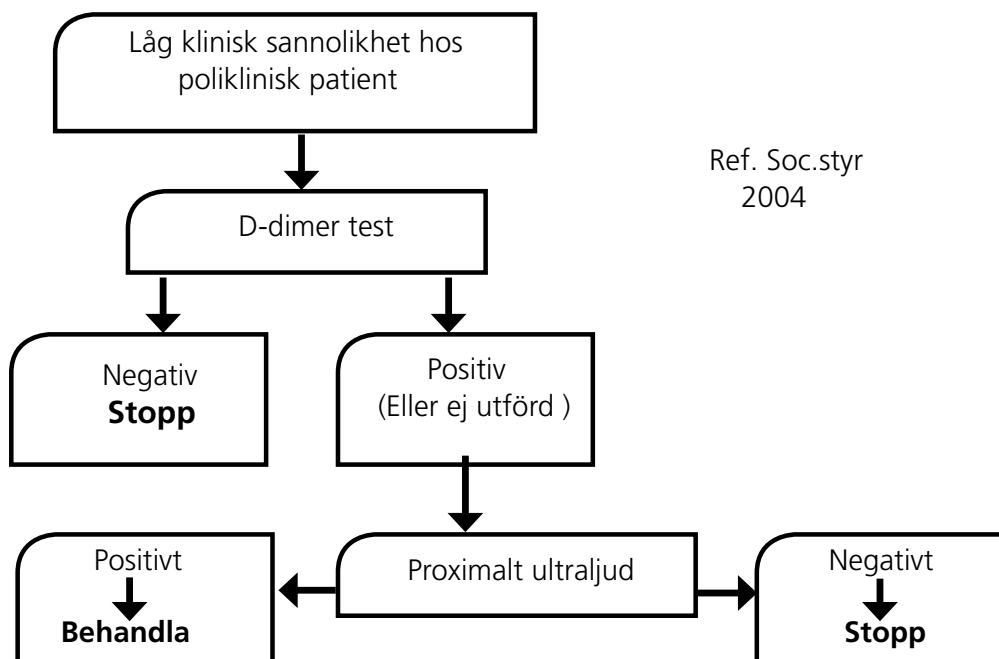
a) Låg klinisk sannolikhet	≤ 1 poäng
b) Hög klinisk sannolikhet	≥ 2 poäng

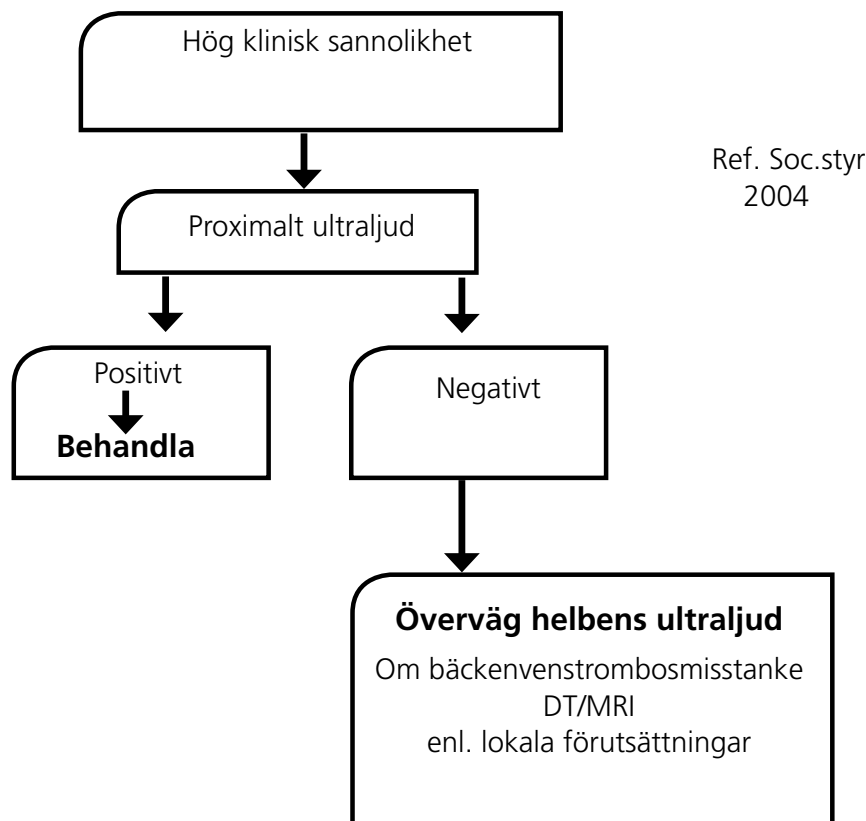
D-dimer analyseras endast vid låg klinisk sannolikhet dvs. ≤ 1 poäng

OBS P-piller, behandling med östrogen, graviditet, postpartum upp till 12 v

är inte medtaget i Wells poängskala. Förekomst av någon av dessa riskfaktorer skall ändå vägas in i den kliniska bedömningen av patientens risksituation och vid val av utredning.

Utredningsalgoritmer DVT





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.

Indikationer för flebografi primärt eller som komplettering till ultraljud

- Om svårtolkat ultraljud t.ex. pga. tidigare trombos.
- Då kirurgi eller trombolys övervägs.

Vid nedsatt njurfunktion eller metforminbehandling är flebografi olämpligt.

Indikation för DT/MRI

Komplettera med DT/MRI vid frågeställning bäckenvenstrombos eller process i buken. MRI ger mindre strålning mot ovarierna.

Poliklinisk behandling eller slutenvård?

Diagnostik och behandling av DVT handläggs i första hand polikliniskt. Slutenvård är aktuellt vid mycket svullet - smärtande ben, pågående blödning eller blödningskomplikation, grav leversjukdom, dialysberoende njurinsufficiens, misstanke om samtidig lungemboli, graviditet, trombocyter $<100 \times 10^9/L$, dålig följsamhet eller dåligt allmäntillstånd.

Verifierad DVT - handläggning på akutmottagningen

Riktad anamnes och noggrant status med tanke på malignitet.

Akutanalyser

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

Icke akuta analyser

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

1. Poliklinisk gynekologkonsult vid proximal idiopatisk DVT eller anamnes/status (t.ex. resistens i buken) som indikerar aktuell gynekologisk sjukdom.
2. Poliklinisk lungröntgen vid anamnes/status som indikerar lungsjukdom eller om patienten är rökare.
3. Patientinformation (muntlig + broschyr)
4. Recept Waran/Warfarin 200 tabl och LMH/Fondaparinux för 5 - 6 dygn (två utköp)
5. Remiss till trombos- respektive AK-mottagning Waranenhet.
6. Koagulationsutredning (se nedan) före start av Waran/Warfarinbehandling eller minst sex veckor efter Waran/Warfarin utsatts!

Behandling av DVT

Muskelvenstromboser

Oftast ultraljudsfynd hos pat. med lokaliserad smärta i vaden vid belastning. Risken för trombotillväxt upp i knä-lårvenor anses högst under första veckan efter symptomdebut.

Symtom: Lokal värk- belastningssmärta

Utlösande faktorer: Stillasittande t.ex. flygresor, lokalt trauma, postoperativt.

Behandling:

1. Vid uttalade symtom eller om påskyndade av besvärsfrihet är angelägen: LMH: Innohep/Fragmin: 130/150 E/kg/dygn eller Klexane 1.2mg/kg/dygn. Behandlingstid: Ca 4-8v. Försämring trots behandling: Gör nytt ultraljud för att utesluta progress!
2. Om måttliga symtom: Avvakta ev. med behandling och gör nytt ultraljud efter 5-7 dagar för att utesluta progress. Patienten bör då helst också bedömas av samma läkare andra gången.
3. Om trombotisering av flera kärl eller försämring vid ultraljudskontroll tillägg av Waran/Warfarin som vid annan DVT.

Övriga bentromboser

1. **LMH** (eller fondaparinux) tills terapeutiskt PK(INR) (2-3), dock minst 5 dagar. Se doser nedan!
2. **Heparininfusion** övervägs undantagsvis vid
 - ökad blödningsrisk
 - hög trombos med stark misstanke om malignitet
 - hög trombos med uttalade symtom då lokal trombolys övervägs
3. **Waran/Warfarinbehandling startas oftast samtidigt med LMH se nedan.**
4. **Kompressionsstrumpa**, vanligen knälång, kompressionsklass 1

Övergång från heparindropp till LMH:

Om senaste APTT är > 140 s ges LMH i fulldos 2 timmar efter avslutad heparininfusion. Om senaste APTT är <140 s ges LMH-injektion i fulldos direkt vid droppstopp. I samband med graviditet gäller särskilt vårdprogram (se nedan!).

Lokal trombolys övervägs

hos patient med akut DVT (förstagångstrombos i det aktuella benet) involverande iliacaven och/eller vena cava inferior och som har avsevärda besvär med bensvullnad och/eller tecken på påverkad artärcirkulation.

Lokal trombolys och stentning görs av kärlljouren på uro-gastroröntgen i samar-

bete med kärllkirurgjouren Sahlgrenska (tel. nr. och mer info se sid 44-45)

Vena cava filter (*temporärt filter*) för att förhindra lungembolisering hos patient med utbredd trombos som inte kan behandlas med antikoagulantia. Trombtoppen skall vara nedom njurvenernas mynning i v.cava. Undantag är njurcancer med v.cava trombos och redan trombotiserade njurvenor. Kontakta uro-gastro-kärljour på röntgen SU/S för diskussion. Temporära filter kan avlägsnas efter någon eller några veckor.

Doseringsanvisningar för LMH vid behandling av VTE

Normal njurfunktion (nedsatt njurfunktion se nedan)

Normaldoser:

Fragmin (dalteparin) 200 E/kg/d

Innohep (tinzaparin) 175 E/kg/

Klexane (enoxaparin) se nedan

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

- Fragmin 125 E/kg x 2
- Innohep 100 E/kg x 2

Därefter reduceras dosen till 200 E/kg x 1 respektive 175 E/kg x 1.

Fragmin (25.000 E/ml)		Innohep (20.000 E/ml) *	
Vikt (kg)	Fragmin (endos)	Vikt (kg)	Innohep (endos)
40 - 56	10.000 E (0.4ml)	40-60	10.000 E (0.5 ml)
57 - 68	12.500 E (0.5 ml)	61 - 80	14.000 E (0.7 ml)
69 - 82	15.000 E (0.6 ml)	81-102	18.000 E (0.9 ml)
83 - 90 91-100	18 000 E (0.72 ml) 20 000 E x1 (2 sprutor måste användas, men kan ges samtidigt)	> 102**	175 E/kg (2 sprutor måste användas, men kan ges samtidigt)
>100**	200 E/kg x 1		

* Innohepsprutorna är graderade och exakt dosering kan räknas ut (175 E/kg) om det anses nödvändigt men patienten måste då läras att spruta ut överskottet innan injektionen tas.

** Om vikt > 100 kg kan Fragmin och Innohep doseras efter vikt (200 E/kg resp. 175 E/kg) åtminstone upp till 150 kg enligt publicerade mindre studier.

Reducerad dos vid behandlingsstart kl 20.00-02.00

Fragmin (25.000 E/ml)		Innohep (20.000 E/ml) *	
Vikt (kg)	Fragmin (endos)	Vikt (kg)	Innohep (endos)
46 - 56	5000 E (0.20 ml)	40 - 60	4500 E (0.22 ml)
57 - 82	7500 E (0.30 ml)	61 - 80	6000 E (0.30 ml)
83 - 100	8750 E (0.35 ml)	81-102	8000 E (0.40 ml)
> 100	10000 E (0.40 ml)	> 102	9000 E (0.45 ml)

Fulldos ges efter 10 - 14 timmar dvs. på förmiddagen dagen efter.

Klexane

- Normaldos: 1.5 mg/kg en gång per dygn.
- Vid utbredda trombosor och påverkad patient kan dosen ökas till 1 mg/kg x 2 tills tillståndet stabiliserats därefter reduceras dosen till 1.5 mg/kg x1

Klexane normaldos

Vikt (kg)	Dos / mg	Endosspruta 100 mg/ml
36 - 45	60	0.6 ml
46 - 59	80	0.8 ml
60 - 74	100	1.0 ml
		Endosspruta 150 mg /ml
75 - 89	120	0.8 ml
90 -111	150	1.0 ml
> 111	1.5 mg/kg	Räkna ut vilka två sprutstorlekar som skall kombineras. Båda kan ges samtidigt.

Klexane reducerad dos vid behandlingsstart kl 20.00-02.00

Vikt (kg)	Dos / mg	Endosspruta 100 mg/ml
36 - 45	30	0.3 ml
46 - 59	40	0.4 ml
60 - 74	50	0.5 ml
75 - 89	60	0.6 ml
90 -111	80	0.8 ml
> 111	0.75 mg/kg	Räkna ut vilka två sprutstorlekar som skall kombineras. Båda kan ges samtidigt.

Fulldos ges efter 10-14 timmar dvs på förmiddagen dagen efter.

Arixtra® (fondaparinux)

Vikt	< 50 kg	50-100 kg	> 100 kg
Dos /dygn mg	5 mg	7.5 mg	10 mg

Absolut kontraindikation vid e-GFR * \leq 30 ml/min

Arixtra är effektmässigt likvärdigt med LMH men har halveringstid 17 timmar vid normal njurfunktion. På personer över 70 år finns risk för ackumulering och halveringstider > 30 timmar. Vid tecken på nedsatt njurfunktion = kreatinin vid övre normalgräns hos äldre skall e-GFR alltid beräknas.

***e-GFR** estimerad Glomerulus Filtration Rate ~ kreatininklearance.

Ingen antidot finns till 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 (sid 61) och LMH allergi vid graviditet (sid 96) men långtidsbehandling som ersättning för Waran/Warfarin bör ändå undvikas.

LMH dosering och sänkt trombocytantal

Vid sänkning av trombocytantalet under pågående behandling skall HIT (heparininducerad trombocytopeni) uteslutas . Se avsnitt "HIT".

Cytostatika inducerad trombocytopeni

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

Trombocytopeni och samtidig akut VTE

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

Övriga LMH: Det finns inga specifika motsvarande rekommendationer för handläggning vid trombocytopeni annat än "försiktighet". Det finns dock ej anledning att tro att inte dosreduktion enligt ovan vid trombocytopeni är tillämpligt.

Kontakta Koagulationsjour för diskussion om handläggning av dessa patienter.

LMH dosering och nedsatt njurfunktion

Akutskedet av VTE

Det är låg risk för ackumulering av LMH vid korttidsbehandling ($< 7-8$ dygn) som är aktuellt vid VTE innan Waran/Warfarinbehandling får full effekt och LMH kan ges i fulldos 2 dygn. Vid njurfunktionsnedsättning (= förhöjt S-kreatinin) skall e-GFR dock alltid beräknas enligt lokala rutiner eller med hjälp av "Cockroft och Gaults formel" för män: $1.2 \times (140 - \text{ålder i år}) \times \text{vikt i kg} / \text{kreatinin} = \text{eGFR (ml/min)}$ och för kvinnor: $1.6 \times (140 - \text{ålder i år}) \times \text{vikt i kg} / \text{kreatinin} = \text{eGFR (ml/min)}$. Internetbaserade formler finns också "Kreatininklearance-kalkylator"

www.internetmedicin.se

Fortsatt behandling:

Vid nedsatt njurfunktion reduceras LMH dosen från dygn 3 enligt tabellen nedan.

Beräkna alltid kreatininclearance (e-GFR) även hos:

- Underviktiga ($\text{BMI} \leq 20$)
- Kvinnor > 75 år; män > 80 år

Ge LMH 1 gång/dygn och dosreducera enligt tabell:

LMH	e-GFR	Reduktion %
Fragmin	≤ 30	30
Klexane	≤ 30	50 *
Innohep	≤ 20	30

* Enligt FASS rek. Klexandos 1 mg/kg vid behandling av VTE och $\text{e-GFR} \leq 30$.
En viktrelaterad procentuell dosminskning rekommenderas dock här.

Start av Waran/Warfarinbehandling

Waran/Warfarin och LMH-behandling startas vanligen samtidigt. Nytt PK(INR) prov tas dag 3 eller 4.

Om provtagning inte kan göras inom denna tid kan Waran/Warfarinbehandlingen startas något eller några dygn senare. Patienten behandlas då enbart med LMH längre tid än vanligt och tillräckligt antal sprutor måste förskrivas så att LMH -behandling ändå kan ges minst 5-6 dygn efter påbörjad Waran/Warfarinbehandling.

Kommentar: Läkemedelsverket har 2011 godkänt Warfarin Orion tabletter 2.5 mg . De innehåller liksom Warantabletterna 2.5 mg warfarin men saknar färgämne och är således vita. Warfarin Orion ersätter också Marevan 2.5 mg som förskrevs på licens som "vita Waran".

Startdoser vid Waran/Warfarin nyinställning

Ålder	Dag 1	2	3	4
15-70	10 mg = 4 tabl.	10 mg = 4 tabl.	5.0 mg = 2 tabl.	3.75 mg = 1½ tabl
> 70	7.5 mg = 3 tabl.	5.0 mg = 2 tabl.	2.5 mg = 1 tabl.	2.5 mg = 1 tabl.

Patienten remitteras till respektive AK-mottagning för fortsatt handläggning och provtagning från dag 3 (4) enligt lokal rutin

Avvakta med Waran/Warfarin

- Om trombolys eller kirurgi planeras
- Vid stark malignitetsmisstanke eller aktiv malignitet
- Oklar anemi (Hb \leq 105 g/L)
- Planerad utredning med invasiv åtgärd t.ex. endoskopi med biopsi,
- Mesenterialvenstrombos

Påbörja inte Waran/Warfarin förrän magtarmfunktionen normaliserats och det inte längre anses föreligga risk för tarmblödning.

Kontraindikationer mot start av Waran/Warfarinbehandling (förutom malignitet)

Kan ej äta vanlig kost (undantag: sondmatning)	Minst fyra veckor efter större blödning (cerebral blödning 12 v)
Dålig medverkan vid tablettintag	Dåligt kontrollerad hypertoni(\geq 180/100)
Svårigheter med PK (INR) kontroll	Ockult magblödning
Demens/balansproblem	Urinvägsblödning som inte är åtgärdbar

Alkoholproblem	Duodenal switch bypass*
Graviditet	Cytostatikabehandling (LMH föredras)

* *Obesitas op. har kort tunntarm och får K-vitamin tillskott. Kan vara svårt att få stabil Waran/Warfarindos.*

Waran/Warfarin Dosbehov

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** 31.5 mg (45 mg i 30 års åldern, 22 mg i 80 års åldern)

Doseringsförslag för fortsatt dosering = dag 3 (4)

PK(INR) Dag 3	Dos dag 3	Dos dag 4
< 1.1	= dos dag 2	Nytt prov
1.2 - 1.4	7.5 mg	5.0 mg
1.5 - 1.7	6.25 mg	3.75 mg
1.8 - 2.0	5.0 mg	2.5 mg
≥ 2.1	1.25 mg	Nytt prov

Given mängd i mg t.o.m. dag 5 delas med 7 vilket ger en genomsnittlig dagsdos för kommande 4 - 7 dygn. Vid hög kroppsvikt (> 85 kg) kan veckodosen vara högre och vid låg kroppsvikt lägre än vad som motsvaras av åldern.

Målvärde för Waran/Warfarinbehandling

Låg intensitet = 2.1 ± 0.3

Ökad blödningsrisk eller hög ålder (> 80 år) .

Normal intensitet: 2.4 ± 0.4

DVT/LE, förmaksflimmer, mekanisk aortaklaff

Hög intensitet 3.0 ± 0.5

Eventuellt vid mekanisk mitralklaff, flera riskfaktorer (t.ex. mekanisk hjärtklaff + förmaksflimmer) VTE recidiv vid normal intensitet (cancer?).

Faktorer som inverkar på Waran/Warfarin- (AVK-)behandling

Dålig aptit p.g.a. sjukdom t.ex. depression, infektion, hjärtsvikt och minskad fysisk aktivitet ger ofta höga PK(INR) (mindre K-vitaminintag).

Kost: Uppmuntra pat. att äta vanlig kost med grönsaker och ge inte råd om minskning av K-vitaminintag med kosten. Senare års forskning visar entydigt att regelbundet högt K- vitamin intag underlättar Waran/Warfarininställningen.

Alkohol: Måttlig tillförsel kan ge lägre PK(INR) p.g.a. enzyminduktion. Längre överkonsumtion ger vanligen ökad känslighet för AVK och högre PK. Vin/öl till maten är tillåtet men inte stark-sprit p.g.a. risk för erosioner i esofagus och ventrikel med blödningar som följd.

Interaktioner med Waran/Warfarin och läkemedel

Förutsätt att alla läkemedel kan interagera oberoende av FASS-text för Waran/Warfarin eller andra läkemedel! FASS texten kan också vara inaktuell när det gäller interaktioner!

Ökat Waran/Warfarinbehov

Antiepileptika Karbamazepin: *Tegretol, Hermolepsin, Tremonil*

Fenobarbital: *Fenemal*

Antibiotika Kloxacillin: *Ekvacillin*, Flukloxacillin: *Heracillin* Rifampicin: *Rimactan*, Rifadin (ofta dubblad Waran/Warfarindos)

Cytostatika t.ex. Azatioprin: *Imurel*

Lipidsänkare Kolestyramin: *Questran*

K-vitamin Vitamin K1 100 µg finns i flera vitaminpreparat. Ex. *Vitamineral Kvinna* och *Vitamineral 50 +*)

Vitamin K2 finns i hälsokostpreparat mot benskörhet. Påverkan på Waran/Warfarindosen oklar
Vitamin K3 Fytomenandion– *Konakion®*, antidot till Waran/Warfarin

Minskat Waran/Warfarinbehov:

Antiepileptika Fenytoin: *Fenantoin, Lehydan, Epanutin*

Antibiotika Sulfametoxazol + Trimetoprim: *Bactrim, Eusaprim* Ciprofloxacin: *Ciproxin* Norfloxacin: *Norfloxacin* Erytromycin: *Ery-Max, Abboticin*

Azitromycin: *Azitromax* (ev. svag påverkan) Klaritromycin: *Clarithromycin, Klacid*, (*Nexium HP* innehåller också *Klacid*), *Metronidazol: Flagyl*

Svampmedel (sänker Waran/Warfarinbehov 50 % efter några dygn)

Ketokonazol: *Fungoral*, Flukonazol: *Diflucan*, Itrakonazol: *Sporamox*

Vorikonazol: *Vfend*

Cytostatika/Cancermedel

t.ex. Toremifen: *Fareston*

Värktabletter

Paracetamol: *Panodil, Alvedon, Curadon, Reliv* (vid dagligt intag > 2-3g mer än 4-5 dygn)

Tramadol: *Tiparol, Nobligan, Gemadol, Tradolan*

NSAID – inte selektiva: *påverkar trombocytfunktion med ökad blödningsrisk dessutom ökad magsårskrisk (spec. äldre). Diclofenac: Voltaren, Ibuprofen: Brufen, Ibumetin, Ipren. Naproxen: Naprosyn, Pronaxen, Alpoxen*

NSAID – selektiva Cox2 hämmare: *påverkar inte trombocytfunktion men kan fortfarande ge magsår.*

Celecoxib: *Celebra*, Etoricoxib: *Arcoxia*, Parecoxib: *Dynastat*

Morfin och morfin derivat

Antiarytmika

Amiodarone: *Cordarone* (långvarig effekt som kan kvarstå flera veckor efter avslutad behandling), Propafenon: *Rytmonorm*

Antidepressiva alla SSRI/SNRI *påverkar trombocytfunktion och en del kan öka PK(INR)* Paroxetin: *Seroxat* Sertralin: *Zoloft* Escitalopram: *Ciprallex*

Hostmedicin Cocillana-Etyfin Oklart – enstaka fallbeskrivningar

Kortison Prednisolon dos över 15-20 mg ger förstärkt Waran/Warfarineffekt

Interaktioner med Waran/Warfarin och naturläkemedel

Ofta ökat Waran/Warfarinbehov: Fiskolja/Omega 3 (+ blödningsbenägenhet pga. Trombocytpåverkan), Grönt te, Havtorn, Johannesört (kontraindicerat!), Q10

Ofta minskat Waran/Warfarinbehov: Dong Quai, Ginseng, Ginkgo Biloba

Blödningsrisk vid kombination Waran/Warfarin och trombocythämmare

ASA t.ex. Trombyl 75 mg ökar blödningsrisken jämfört med Waran/Warfarin ensamt pga. inverkan på trombocytfunktionen. Patienter med etablerad artärsjukdom kan ändå ibland vara tvungna att kombinera ASA med Waran/Warfarin.

SSRI preparat ökar också blödningsrisken pga. trombocytpåverkan. Känsligheten är sannolikt individuell. Ökar risken något för postoperativa blödningar.

NSAID selektiva och icke selektiva ökar risken för "tysta" magsår med allvarlig övre gastrointestinal blödning. Bör kombineras med protonpumpshämmare hos pat. > 60 år om NSAID ges mer än 5-7 dagar. Magslemhinnan är känsligare för NSAID hos äldre.

Blödningsrisk ökning

Waran/Warfarin ensamt

1.5-2 ggr

NSAID oselektiva + Waran/Warfarin

3-4 ggr

Ej reversibla ADP-hämmare

Klopidogrel (Plavix)	+ Waran/Warfarin	4-5 ggr
Prasugrel (Efient)	+ Waran/Warfarin	4-5 ggr
Waran/Warfarin + ASA + någon ADP	hämmare	5-6 ggr

Trippelterapi med Waran/Warfarin, ASA och ADP-hämmare är ett högriskprojekt och bör ges så kort som medicinskt är möjligt. Protonpumpshämmare (PPI) bör övervägas till pat. > 60 år för att minska magblödningsrisk. PPI kan ev minska Klopidogrels effekt något hos en del patienter men påverkar inte Prasugrels eller Ticagrelors metabolism. Långtidsbehandling med terapeutiska doser av nya antikoagulantia som faktor Xa eller trombinhämmare i kombination med trombocytfunctions-hämmare kan också förväntas medföra ökad blödningsrisk.

Mobilisering efter DVT

- Pat. skall vara uppe och i rörelse (aktiverar muskelpump i vaden och lokal fibrinolyt).
- Behandling med knälång kompressionsstrumpa klass 1 (stödstrumpa) påbörjas senast ett dygn efter diagnos.
- Högläge med benet flera ggr per dygn första – andra veckan vid uttalad värk och svullnad
- Byte till kompressions strumpa klass II inom en månad
- Kompressionsstrumpa används 12 mån oberoende av symtom och sedan tills vidare om patienten inte är besvärsfri.
- Diuretika kan prövas tillfälligt vid uttalad bensvullnad.
- Paracetamol ges vid smärta.
- Vid uttalad inflammation och smärta kan kortverkande NSAID prövas i några dygn.

DVT behandlingstider

Varje patients behandlingstid skall prövas individuellt och i första hand bör det göras efter ca. 3 månaders behandling. Tiderna nedan är förslag men risk för recidiv får i varje enskilt fall vägas mot blödningsrisk och patientens önskemål.

Första DVT

1. Utlösande faktor borta och besvärsfri

Nedom knänivå	3 mån
Till ljumsknivå	6 mån
Ovan ljumsknivå minst	12 mån
2. Idiopatisk

Nedom knä	3-6 mån
Ovan knä minst	12 mån (överväg långtidsbehandling)

3. Recidiv minst 12 mån (överväg långtidsbehandling)

Överväganden vid beslut om förlängd AK – behandling

Recidivrisken vid första DVT i underbenet är ca 7 %/5år men vid idiopatisk DVT ovan knänivå 25-30 % / 5 år.

- Vid kvarstående besvärande bensvullnad bör behandlingstiden omprövas vid ett nytt återbesök 6-9 mån 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 % förlängs behandlingen ytterligare ett år därefter ny individuell bedömning.
- Väg in behandlingens säkerhet (blödningsrisk/compliance), benstatus och patientens preferenser i beslut om behandlingstid.

Långtidsbehandling rekommenderas vid:

1. Kvarstående riskfaktor t.ex. malignitet eller betydelsefull koagulationsdefekt (t.ex. antitrombinbrist eller kombination av 2 olika hereditära defekter, se Koagulationsutredning nedan.)
2. Upprepad DVT/Lungemboli utan förklaring
(vid två DVT i eller distalt om v poplitea med många års intervall och utan sequelae kan man överväga avstå från långtidsbehandling)

D-dimer som recidivriskmarkör

Dokumentationen är begränsad för användning av D-dimer som markör för ökad recidivrisk. Några studier talar ändå för att förhöjd D-dimer fyra veckor efter utsättande av Waran/Warfarin kan ge stöd för fortsatt antikoagulantibehandling i svårvärderade fall.

Uppföljning DVT (återbesök, utredning)

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

1. Komplettera de riskfaktorer som saknas i journalen inför värdering av behandlingstid (hereditet, tidigare venös tromboembolism, immobilisering, trauma/kirurgi, hormonbehandling/graviditet, övervikt, malignitet).
2. Remittera patienten till kärlkirurg om venöst sår, utbredda varicer med samtidiga posttrombotiska besvär eller iliacatrombos (eller cavatrombos) med kraftig kvarstående svullnad/värk efter 6 mån.
3. Värdera de laboratorieprover som togs vid insjuknandet.
4. Motivera patienten till fysisk aktivitet och att använda kompressionsstrumpa. En

- månad efter insjuknandet ska akutstrumpan vara utbytt till kompressionsklass II. Om svullnad kvarstår efter ett år bör patienten fortsätta med strumpan.
5. Patienter under 50 år bör koagulationsutredas, provtagning före start av anti-koagulantia eller tidigast sex veckor efter Waran/Warfarinutsättning
Prover: Antitrombin, Protein S, Protein C, APCR, Protrombingenmutation och screening för fosfolipidantikroppar. Se "Koagulationsutredning" sid 55!
 6. Överväg remiss till primärvården. Om patienten ordinerats långtids-behandling ska detta tydligt framgå och att omprövning ska ske med 1-2 års mellanrum. AK-mottagningen skall informeras vid förlängning, avslut eller utremittering.
 7. Informera patienten att söka läkare akut vid misstanke om ny trombos.
 8. Stödstrumpor rekommenderas bilateralt vid >3 tim flygresor eller längre tåg- buss eller bilresa. Vid längre (>5 tim) flygresor övervaks LMH en timme före resan (Fragmin 5000-7500E, Innohep 3500-4500E eller Klexane 40-60 mg, den högre dosen om > 80 kg).

Kommentar angående utredning av patienter med idiopatisk DVT

Patienter med oförklarad (idiopatisk) venös tromboembolism har en ökad cancerrisk. Fördelar med en mer omfattande cancerscreening har beskrivits men i avsaknad av prospektiva studier med förbättrad överlevnad eller hälsoekonomiska fördelar har vi valt att begränsa utredningen till en noggrann anamnes och status dvs. palpation av bröst och lymfkörtlar samt rutinblodprover dvs. HB, SR, LPK, elstatus inkl S-Calcium och S-Kreatinin, s-ALAT, s_ASAT. sASLP (ev. gruppanalys leverstatus), urinsticka vid klinisk misstanke om njur eller annan urinvägssjukdom, F-Hb x III och PSA hos män >50 år samt vid proximal idiopatisk DVT hos kvinnor även en gynekologisk undersökning. Lungröntgen endast vid symtom eller kliniska fynd och på alla rökare. Alla patienter med oklart palpationsfynd i buken ska remitteras för DT- buk och kvinnor dessutom till gynekologisk undersökning.

Lungemboli

Diagnostik av lungemboli

Det är svårt att misstänka LE hos rätt patient och endast 20 % av misstänkta patienter visar sig ha LE enligt objektiv diagnostik. Orsaken är oftast att den kliniska bilden är beroende av en rad olika faktorer, bl.a.:

- Patientens ålder
- Förekomst av andra sjukdomar
- Lungembolins utbredning, dess ålder och förekomst av lunginfarkt.

Ca 90 % av lungembolierna anses komma från benen.

I ca 95 % av fallen kan den kliniska bilden hänföras till något av de vanligaste

“LE-syndromen”

1. Akut dyspné ca 70%
2. Pleurit (ev. hämoptys) ca 20%
3. Instabil hemodynamik ca 5 %

Alternativa diagnoser vid misstänkt LE

Innan man bedömer klinisk sannolikhet med hjälp av klinisk erfarenhet och/el. diagnostikstöd (Wells score) bör alltid alternativa differentialdiagnoser övervägas utifrån föreliggande LE-syndrom.

Akut Dyspné	Pleurit smärta	Hemoptys	Högersvikt/Chock
Astma	Pleurit	Tumör	Infarkt/blödning
Hjärtsvikt	Pericardit	Bronkit	Tamponad
Pn-thorax	Pn-thorax	Pneumoni	Pneumoni vid KOL
Pneumoni	Pneumoni	TBC	Myocardit
Bronkit	Tumör	Mitralstenos	Sepsis
Ischemisk hjärtsjukdom	Subfrenisk abscess		Aortadissektion Ventilpneumothorax

Diagnostöd vid lungemboli - Wells score

Ett poängsystem för framförallt polikliniska patienter med vars hjälp man får en klinisk sannolikhet för lungemboli.

Poäng

Malignitet, under behandling senaste 6 mån. eller palliation	1.0
Immobilisering > 3 d eller kirurgi inom 4 v som krävt narkos/regional anestesi	1.5
Kliniska tecken på DVT	3.0
Puls > 100 per min	1.5
Tidigare verifierad lungemboli/DVT	1.5
Hemoptys	1.0
Lungemboli minst lika sannolik som alternativ diagnos	3.0

Sannolikhetsbedömning för LE

- Osannolik/Låg sannolikhet \leq 4 poäng
- Sannolik/Hög sannolikhet > 4 poäng

OBS P-piller, behandling med östrogen, graviditet, postpartum upp till 12 v

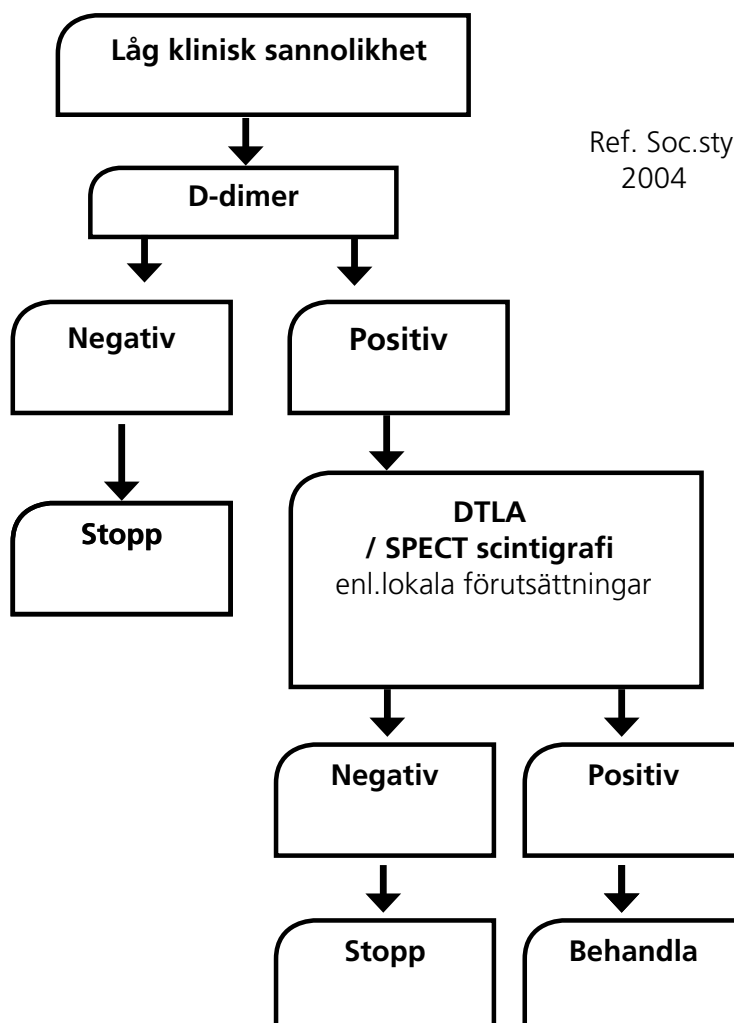
är inte medtaget i Wells poängskala. Förekomst av någon av dessa riskfaktorer skall ändå

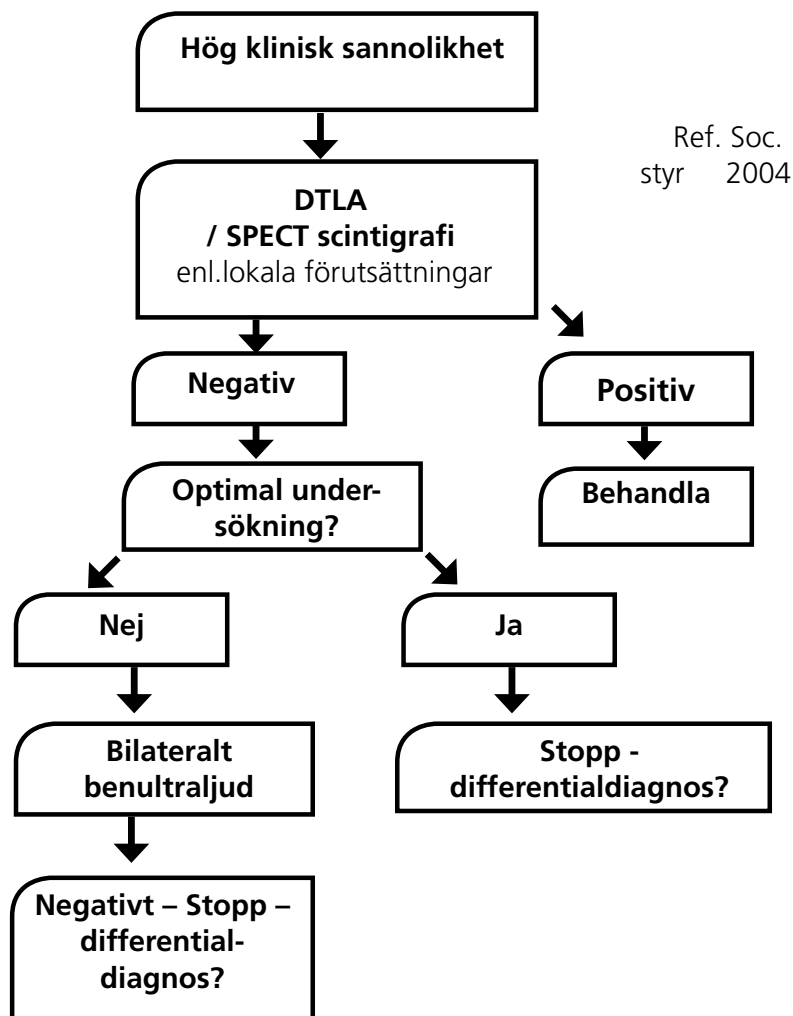
vägas in i den kliniska bedömningen av patientens risksituation och vid val av utredning. Sannolikheten för lungemboli ökar också vid förekomst av riskfaktorer för venös tromboembolism se ovan.

Överväg lungemboli som differentialdiagnos vid:

- oklar försämring av AT eller annan känd hjärtlungsjukdom
- oklar konditionsnedsättning, spec hos tidigare hjärtlungfrisk
- oklar arytm, ex. förmaksflimmer hos tid frisk
- oklar yrsel, svimning
- "pleuropleumoni", överväg LE innan byte av antibiotika
- enstaka lunginfiltrat (LE, malignitet, mer sällan pneumoni)
- oklar bröst/rygg/buksmärta
- oklar subfebrilitet

Utredningsalgoritm lungemboli (stabil hemodynamik)





Kommentarer om undersökningsmetoder

Modern DT (multidetektor med snitt ned mot 1 mm) kan detektera även subsegmentella embolier.

Kommentar angående behandling vid hög klinisk sannolikhet

Vid hög klinisk sannolikhet skall behandling startas innan utredningen.

I första hand ges. ½ behandlingsdos LMH i.v. eller ev. s.c. (100 E/kg Fragmin, 90E/kg Innohep eller 1 mg/kg Klexane) Alternativt kan heparininfusion enligt schema övervägas. Trombolys eller e.v. övergång från LMH till heparininfusion kan sedan göras v.b. oberoende av när LMH dosen givits. Observera alltså att trombolys som är indicerad startas även om LMH getts nyligen.

Kommentarer om undersökningsmetoder

Modern DTLA (Datortomografisk lungartärangiografi med multidetektorteknik med snitt ned mot 1 mm) kan detektera även subsegmentella embolier.

1. Vid låg sannolikhet och negativ DTLA behöver man inte komplettera diagnostiken med t.ex. bilateral benundersökning. Undantag om röntgenolog i svaret anger att undersökningen inte är optimal då handläggning enligt punkt 2 övervägs.
2. Hög sannolikhet och neg. DTLA tag kontakt med radiolog och diskutera undersökningskvalitet och sedan ev. komplettera med lungscintigrafi eller bilateral benundersökning.

Indelning av påvisad LE

Utbredning

Massiv (2 lobartärer eller 50 % perfusionsdefekter vid skintigrafi)

Hemodynamik

Instabil (SBT < 90 eller BT-fall med >40 mm Hg jmf med tid BT)

Stabil (SBT > 100)

Instabil hemodynamik (oftast kraftigt påverkad patient)

Uteslut differentialdiagnoser med ökad blödningsrisk som tamponad, bukaorta aneurysm eller aktiv blödning. Andra viktiga differentialdiagnoser är hjärtinfarkt, sepsis, pneumothorax och pneumoni.

Vid instabil patient användes ekokardiografi tidigt om det finns tillgängligt samt DTLA för diagnos/indikation för trombolys. DTLA kan ge besked om högerkammarförstoring om detta efterfrågas i remissen (som alternativ till ekokardiografi).

Troponin T (TnT eller TnI) är ofta förhöjt vid utbredd/instabil lungemboli och är tecken på högerkammarschemi. Förhöjda nivåer av TNT i samband med lungemboli är förenade med dålig prognos och ökad mortalitet. BNP förhöjning är tecken på belastning av höger för-mak.

Behandling av lungemboli vid instabil hemodynamik (trombolys)

Trombolys kan vara livräddande och bör ges om inte kontraindikation föreligger

Trombolys dosering

- Actilyse 50-100 mg i.v. under 1-2 timmar.
- Alternativ dosering: I kritiskt läge ges 0.6 mg Acilyse/kg i.v. under 5-15 min (max

50 mg) och om ingen förbättring noteras kan ytterligare 50 mg ges under 90 min.

Se också avsnitt om Trombolys.

Behandling vid stabil hemodynamik med högerkammardysfunktion

Förekomst av högerkammardysfunktion kan även föreligga vid icke massiva LE om samtidig förekomst av nedsatta hjärtlungreserver. Högerkammardysfunktion och samtidig förhöjda biomarkörer oavsett LE-utbredning anses av vissa motivera trombolys men detta rekommenderas ej som rutinmetod för dessa patienter. Vid tveksamhet kan heparininfusion vara att föredra under första dygnet.

Behandling vid stabil hemodynamik utan högerkammardysfunktion

Patienterna sjukhusvårdas några dygn, men i framtiden kommer även vissa LE med god prognos att behandlas enbart polikliniskt. Hur dessa skall väljas ut är ännu inte helt klarlagt men studier pågår.

LMH (Fragmin/Innohep/Klexane) är rutinbehandling vid stabil hemodynamik och ej nedsatt högerkammardysfunktion. Samma doser som vid DVT (sid 15) tills terapeutiskt PK(INR), dock minst 5 dagar.

Undantag:

Massiv lungemboli/nedsatt högerkammardysfunktion/ ej trombolys/ingen ökad blödningsrisk:

- Förhöjd LMH-dos: Fragmin 125 E/kg x2, Innohep 100 E/kg x 2 eller Klexane 1 mg/kg x 2 ges under minst 5 dygn och tills PK(INR) \geq 2.0.

Heparininfusion (dropp) indikationer vid lungemboli

- vid ökad blödningsrisk
- om trombolys kan bli aktuell vid utbredd lungemboli/hö kammar-dysfunktion

Heparininfusion , handläggning se nedan

Övergång från heparininfusion till LMH:

Om senaste APTT är $>$ 140 sek ges LMH i fulldos 2 timmar efter avslutad heparininfusion. Om senaste APTT är $<$ 140 ges LMH-injektion i fulldos direkt vid droppstopp. I samband med graviditet gäller särskilt vårdprogram (se nedan).

Waran/Warfarinbehandling startas som vid DVT se ovan

Mobilisering vid lungemboli

- Fri mobilisering utom vid uttalade symtom eller hemodynamisk påverkan då sängläge oftast är nödvändigt.
- Rörelser aktiverar naturlig fibrinolys. Sängläge minskar inte risken för nya embolier.
- Poliklinisering kan ske när pat inte är syrgaskrävande och kan gå i sjukhuskorridoren ("Pox-promenad" = POX, puls, BT) utan andfåddhetsproblem.
- Paracetamol vid måttlig smärta. Vid pleuritretning kan tillägg av kortverkande NSAID vara av värde. Ev. lägg till protonpumpshämmare till äldre vid behandling > 5-6 dygn.

Behandlingstider vid lungemboli

"Varje patients behandlingstid skall prövas individuellt och om möjligt bör det göras efter ca. 3 månaders behandling. Tiderna nedan är förslag kortare tider kan vara aktuella i vissa fall men risk för recidiv får i varje enskilt fall vägas mot blödningsrisk och patientens önskemål".

Första Lungemboli

1. Utlösande faktor borta och besvärsfri	
Ej massiv lungemboli	6 mån
Massiv/livshotande lungemboli	minst 12 mån
2. Idiopatisk lungemboli	
Ej massiv lungemboli	6 -12 mån
Massiv/livshotande lungemboli	minst 12 mån *
<i>*övertväg långtidsbehandling</i>	
Recidiv	minst 12 mån (övertväg långtidsbehandling)

Indikationer för långtidsbehandling

1. Kvarstående riskfaktor t.ex. malignitet eller betydelsefull koagulationsdefekt (t.ex. antitrombinbrist eller kombination av 2 olika hereditära defekter, se Koagulationsutredning nedan.)
2. Pulmonell hypertension (ev. misstänkt = utred)
3. Upprepad DVT/Lungemboli utan förklaring (vid två DVT med flera års intervall och utan sequelae kan utsättande övertvägas)
4. Patient med KOL som haft lungemboli
5. Övertvägs vid lungemboli med livshotande symtom

Kommentar till behandlingstider

- Naturalförlopp 50 % är lyserat inom 1 månad. Efter 6 månader har ca 60 % av patienterna normal lungfunktion.
- Sannolikheten för att ett trombosrecidiv är en ny lungemboli är 3 ggr högre än att det blir DVT om förstagångsinsjuknandet var lungemboli.
- Behandlingstiden beslutas vid läkarbesök 1-3 månader före planerat avslut av AK.
- Utred med lungröntgen, perfusionsscint och eventuellt UCG vid nedsatt hjärt-lungfunktion, kvarstående andfåddhet. Pulmonell hypertension? AK-behandlingen förlängs i dessa fall med 6-12 månader.
- S.k. kronisk lungembolism med förhöjt högerkammertryck och bestående invaliditet ses hos ca 2-4 % av lungembolipatienterna. Normal skintigrafi och normalt PA-tryck utesluter kronisk LE.

D-dimer som recidivriskmarkör

Dokumentationen är begränsad för användning av D-dimer som markör för ökad recidivrisk. Några studier talar ändå för att förhöjd D-dimer fyra veckor efter utsättande av Waran/Warfarin kan ge stöd för fortsatt antikoagulantibehandling i oklara fall.

Uppföljning vid lungemboli (återbesök, utredning)

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

1. Komplettera de riskfaktorer som saknas i journalen inför värdering av behandlingstid (hereditet, tidigare venös tromboembolism, immobilisering, trauma/kirurgi, hormonbehandling/graviditet, övervikt, malignitet)
2. Värdera de laboratorieprover som togs vid insjuknandet.
3. Patienter under 50 år ska koagulationsutredas, dock tidigast 6 veckor efter Waran/Warfarin utsatts: Antitrombin, Protein S, Protein C, APCR, Protrombingenmutation och screening för fosfolipidantikroppar. Se även "Koagulationsutredning" sid.55.
4. Överväg alltid att remittera patienten till ordinarie läkare. Om patienten ordinerats långtidsbehandling ska detta tydligt framgå och att omprövning ska ske med 1-2 års mellanrum. AK-mottagningen skall informeras vid förlängning, avslut eller utremittering.
5. Informera patienten att söka läkare akut vid misstanke om ny trombos/lungemboli.
6. Stödstrumpor rekommenderas bilateralt vid >3 tim flygresor eller längre tåg- buss- eller bilresor också till patienter som haft lungemboli.
7. Vid längre (>5 tim) flygresor övervägs LMH en timme före resan (Fragmin 5000-7500E, Innohep 3500-4500E eller Klexane 40-60 mg, den högre dosen om >80 kg).

Kommentar angående utredning av patienter med idiopatisk lungemboli

Patienter med oförklarad (idiopatisk) venös tromboembolism har en ökad cancerrisk. Fördelar med en mer omfattande cancerscreening har beskrivits men i avsaknad av prospektiva studier med förbättrad överlevnad eller hälsoekonomiska fördelar har vi valt att begränsa utredningen till en noggrann anamnes och status dvs. ev. palpation av bröst och lymfkörtlar samt vid proximal idiopatisk DVT hos kvinnor även en gynekologisk undersökning samt rutinblodprover dvs. HB, SR, LPK, elstatus inkl S-Calcium och S-Kreatinin, s-ALAT, s-ASAT, s-ALP eller gruppanalys leverstatus, urinsticka om klinisk misstanke om njur- eller annan urinvägssjukdom, F-Hb x III och PSA hos män >50 år. Lungröntgen endast vid symtom eller kliniska fynd och på alla rökare.

Alla patienter med oklart palpationsfynd i buken ska remitteras för DT- buk och kvinnor dessutom till gynekologisk undersökning.

Lungemboli symtomfrekvens och prognosmarkörer

Symtom och tecken vid LE (utan hjärtlungsjukdom)

Dyspné	73%
Pleuritsmärta	44
Hosta	34
Orthopné	28
Vad/lårsmärta	44
Vad/lårsvullnad	41
Takypne	54
Takykardi	24
Syncope	8

Prediktorer för dålig prognos och död

-Ålder	> 70 år
-Känd hjärtsvikt	
-Känd KOL	
-SBT	< 90 mmHg
Troponin förhöjd (4 ggr ökad dödlighet)	
BNP förhöjd	
HöK/VäK	> 1.2 (DTLA)
Pulmonell hypertension	

Armvenstrombos

Symtom:

Ensidig arm-handsvullnad med ökad kärlteckning vid axelpartiet på bröstkorgen på samma sida. Tyngdkänsla och ev. värk i armen – handen och ofta viss perifer cyanos. Ofta yngre,

aktiva pat. Lungemboliförekomst hos upp till 30 % av pat.

Utlösande faktor:

Primär armvenstrombos: Enformig ansträngning t.ex. styrketräning s.k. "effort- trombos" pga. svullnad och mekanisk påverkan vid venens passage under t.ex. nyckelben eller scale-nus muskelfästen.

Sekundär armvenstrombos: Malignitet med yttre kompression eller kärlinväxt. CVK, ven-port, pacemakerkabel (se särskilt avsnitt). Ca 20 % är idiopatiska.

Diagnostik: ultraljud, flebografi och vid central utbredning DT thorax.

Utredning: Som vid DVT. Speciell utredning avseende thoracic outlet syndrom (TOS) finns vanligen endast anledning att göra vid samtidiga neurologiska symtom från armen.

Behandling:

- som vid DVT i nedre extremitet 2-6 månader. Om bestående riskfaktor individuell bedömning och ev. långtidsbehandling.
- Kompressions- strumpa" klass 1" för arm finns och kan underlätta vid betydande svullnad. Svullnaden avtar successivt i och med utveckling av kollateraler (som syns på samma sida på thoraxväggen)
- Frekvens rekanalisering är okänd.
- Trombolys kan övervägas hos unga med kort anamnes.

Trombos vid intravenös infart (eller kabel)

Utan kliniska symtom: Trombos som bifynd vid DT eller MR, ålder går ej att fastställa. Om infarten, kabeln fungerar och inte behöver bytas föreslås expectans. Om infarten/kabeln skall bytas/avlägsnas ges behandling med LMH i i halv behandlingsdos (Innohep/Fragmin 90/100 E/kg, eller Klexane 1 mg/kg) med start några dygn före ingreppet och 8-12 v efter.

Med kliniska symtom:

Behandling som vid tromboflebit med LMH. Om infarten fungerar och behöver användas kan den behållas och behandlingen med LMH fortsättes t.o.m. 8-12 v efter att infarten avlägsnats. Dosen får individualiseras men skall inte vara lägre än halv behandlingsdos dvs. Innohep/Fragmin 90/100 E/kg, eller Klexane 1 mg/kg

Trombos i övriga vener

Retinalvenstrombos

Symtom:

Ocklusion av central och/eller grenven i retina ger akut synnedsättning (inträffar ej sällan nattetid). Lokala förändringar i ögat och i kärlbädden spec. på artärsidan och därmed följande ischemi och svullnad orsakar sekundär trombotisering av ögats vener. Patienter med retinalvenstrombos har oftast riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom som i första hand skall utredas och behandlas.

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

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

Behandling: Bakomliggande grundsjukdom, laserbehandling av ögonbotten är ofta aktuellt. Antitrombotisk behandling enbart om det finns annan indikation!

Sinustrombos

Sinustrombos är en jämförelsevis ovanlig men mycket allvarlig venös trombossjukdom och såväl behandling som uppföljning får individualiseras.

Handläggs alltid av eller i samråd med neurolog.

Symtom: Oklara cerebrala symtom speciellt hos unga under graviditet och postpartum. Huvudvärk är vanligt, tecken på intrakraniell tryckstegring kan komma långsamt eller snabbt. Snabb tryckstegring ger svår huvudvärk som följs av medvetande sänkning, fokala symtom och akuta kramper.

Diagnos: bäst med MR. Handläggs av neurologjour i samråd med jour för emboliseringsenheten på röntgen SU/S. Hemorrhagiska infarkter ses ofta och klinik stämmer då ofta inte med infarktens lokalisation!

Ögonbottenundersökning -staspapiller?

Utlösande faktorer: Östrogen – p-piller, Graviditet (inklusive 2-4 v postpartum) infektioner i mellanöra/ tonsiller, trauma, malignitet. Koagulationsrubbing kan bidra.

Utredning: Infektion, malignitet och koagulationsutredning. Koagulationsrubbing och p-piller är vanlig "orsak" till sinustrombos hos unga kvinnor

Behandling: Vid lindriga symtom LMH följt av Waran/Warfarin. Vid svåra symtom, då trombolys kan bli aktuellt och vid hemorrhagisk infarkt är heparininfusion förstahands alternativ. Använd schema för pat. med förhöjd blödningsrisk. Byte till LMH och senare Waran/Warfarin när tillståndet stabiliserats.

Behandlingstid minst 6 mån. Ev. längre om kvarstående riskfaktorer.

Uppföljning: Enligt lokala rutiner, oftast hos neurolog. Kontroll med DT/MR-angio övervägs vid osäkerhet om behandlingstid och spec. om pat. ej är besvärsfri.

V. Jugularis trombos (halsvenstrombos)

Symtom: ensidig svullnad på halsen

Diagnos: Ultraljud ev. kompletterat med DT övre thorax (malignitet-utbredning)

Utlösande faktorer:

Kan förekomma isolerat vid malignitet, tonsillit och speciellt högersidig i samband med in vitro fertilisering (IVF).

Behandling: Som övriga DVT förutom ev. grundsjukdom.

V. Cava superior trombos

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

Diagnos: Ultraljud, DT.

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

Utredning: Cancerdiagnostik

Behandling: Behandla grundsjukdomen. Prednisolon kan minska tumörstorlek och kompression. Kontakt med kärlröntgen på Sahlgrenska för ställningstagande till stentinläggning. LMH eller ev. Heparininfusion initialt tills tillståndet stabiliserats. LMH som långtidsbehandling i första hand vid malignitet. Waran/Warfarin i andra hand när malignitet är under kontroll.

Trombos i splanchnicus området (bukvenstromboser)

(1, V. Cava inferior, 2, njurven, 3, portaven, 4, mesenterialven, 5, leverven)

V. cava inferior trombos

Nästan alltid malignitetsassocierad (lymfom, njurcancer, prostatacancer)

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

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

Diagnos: DT-buk. Vid njurcancer också njurvenstrombos. DT kan ha svårt att skilja "vanlig" trombos från tumörtromber.

Behandling: Som övriga VTE. Ev. kan vena cava filter vara aktuellt men förutsätter att tromben är nedom njurvenernas inflöde. Temporära filter läggs in av kärlröntgenjour på Sahlgrenska.

Njurvenstrombos

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

Diagnos: Ultraljud, DT, MR

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

Behandling: LMH eller heparininfusion, ev. följt av Waran/Warfarin (vid malignitet individuell bedömning) Behandlingstid 3-6 mån eller längre beroende på utlösande faktorer

Portavenstrombos (PVT)

Trombotisering av intra/extra-hepatiska v.porta (+ ev. v.v. lienalis/mesenterica superior)

Symtom:

Akut form: Progredierande buk- ryggsmärtor, feber. Ingen defense trots svåra smärtor! Avklingar spontant övergår ev. i kronisk form om ej diagnos.

Kronisk form: Upptäcks vid utredning av ascites, oesofagusvaricer, mjältförstoring. Anamnestiskt ej sällan en eller flera episoder med oklara buksmärtor tidigare.

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

Diagnos: DT, Ultraljud.

Behandling: Akut PVT, LMH – heparin följt av Waran/Warfarin när tillståndet är stabilt och pat. börjat äta. OBS Ev. oesofagusvaricer skall åtgärdas innan start av Waran/Warfarin. OM rekanalisering vid ultraljudskontroll efter 6 mån ev. avsluta Waran/Warfarin. Om bestående riskfaktorer långtidsbehandling.

Mesenterialvenstrombos

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

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

Diagnos: DT-angio eller MR.

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

Levervenstrombos (v.hepatica, Budd Chiari syndrom)

Trombotisering av leverven(er) och ev. v.cava inferior, ovanligare än portavens och mesenterialvenstrombos.

Symtom: Buksmärtor i övre delen av buken – ryggen, leverförstoring, ascites, feber. Levenzym (transaminaser) förhöjda till skillnad från Portavenstrombos.

Utlösande faktorer: Myeloproliferativ sjukdom (JAK2 mutation) 20-50 %, p-piller, 30-60 %. Malignitet, inflammatorisk tarmsjukdom, infektioner i buken. Kogaulationsrubbnig: FV-Leiden (APC-resistens), protrombingenmutation, Antitrombin, Protein C- S-brist kan bidra.

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

Behandling: Alla patienter skall antikoagulantibehandlas. LMH i vanlig DVT dos ev. i tvådos (obs njurfunktion, dosreduktion?) tills utredningen är klar Waran/Warfarin först vid normal tarmfunktion och normalt kostintag och efter att ev. oesofagusvaricer åtgärdats . Antikoagulantibehandling ges som långtidsbehandling. Omprövning med 1-2 års intervall beroende på patientens allmäntillstånd.
Övrig behandling enligt gastro- hepatolog specialist.

P-piller, östrogenbehandling och VTE

P-piller

Under antikoagulantibehandling

P-piller eller substitutionsbehandling med östrogen (HRT) behöver inte sättas ut akut utan kan fortsättas i samband med antikoagulantibehandling. Man bör dock förbereda byte till annat preventivmedel som inte innehåller östrogen t.ex. hormonspiral, minipiller eller implantat.

Efter avslutad antikoagulantibehandling

Kvinnor med tromboemboliska komplikationer med eller utan hereditär koagulationsdefekt eller massiv hereditet för tromboembolism skall inte använda p-piller av kombinationstyp efter avslutad antikoagulantibehandling. Dessa ökar risken för insjuknande i venös trombos 2-3 gånger och de nya p-piller som kommit de senaste åren medför inte lägre risk än föregångarna.

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 (Levonova) kan användas av kvinnor som haft venös trombosjukdom.

Östrogenbehandling

Östrogen i menopaus

Trombosrisken är ökad 2 gånger även vid östrogensubstitution i klimakteriet med eller utan gestagen. Kvinnor med anamnes på tidigare venös tromboembolisk sjukdom bör ges östrogen endast på stark indikation och i samråd med specialintresserad gynekolog. Transdermal östrogenbehandling rekommenderas i dessa fall.

Kvinnor med VTE skall utredas för att utesluta hereditär eller förvärvad trombofili inför ev. östrogensubstitution.

Östrogen till ooforectomerade kvinnor med VTE

Diskutera med specialist på substitutionsbehandling ang. handläggning.

Resor och kirurgi efter venös tromboembolism

Första veckorna efter start av behandling

1. Flygresor undviks de 2-4 första veckorna efter diagnos av lungemboli eller utbredd DVT i arm/ben.
Resor med andra färdmedel än flyg som medför stillasittande > 3 tim skall undvikas första behandlingsveckan och ev. längre om PK(INR) varierar mycket. Om det är absolut nödvändigt att företa en resa med flyg eller annat färdmedel med restid > 3 timmar under behandlingsvecka 1-2 kan det vara säkrare att fortsätta med LMH i full dos efter de första 5-7 dyggen och starta AVK-behandlingen när resandet är avklarat.
2. Elektiv kirurgi som medför uppehåll med Waran/Warfarinbehandlingen skall undvikas under de första 12 behandlingsveckorna med undantag för cancerkirurgi där handläggningen måste individualiseras. Ersättningsprofylax med LMH som ges i denna situation blir alltid en kompromiss.

Tromboflebit

Tromboflebit med påvisad trombos

Symtom: Långsträckt rodnad, ömhet, värk utmed ytliga vener vanligen på benen. Inget blåmärke.

Utlösande faktorer:

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

Risk för DVT: Varierar i olika i olika studier från 0-30 %

Utredning: Ultraljud skiljer på tromboflebit med och utan trombos. Vid tromboflebit i V. Saphena magna som når till övre delen av låret/ljumsknivå skall ultraljudsundersökningen också omfatta djupa vener på låret (t.ex. v.femoralis superficialis) för att utesluta djup ven-trombos. Undersökningen upprepas efter 1-3 v om dålig behandlingseffekt eller om benet svullnar. Också aktuellt vid armsvullnad och tromboflebit på armen.

Behandling: Enstaka tromboflebit i varikösa kärl som är < 10 cm lång. Eller kort trom-

boflebit efter venös infart: Pröva lokalbehandling med antiflogistika och ev. kompressionsstrumpa om nedom knänivå.

All övrig tromboflebit: LMH Innohep/Fragmin: 130/150 E/kg dygn. Klexane 1.2mg/kg i ca 4-8v.

Vid diagnosticerad men ej behandlad malignitet individuell bedömning och vanligen förlängd behandling utöver 4-8v. Dosökning kan då bli nödvändigt.

Tromboflebit utan påvisad trombos

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

Utredning: Ultraljud skiljer på tromboflebit med och utan trombos.

Behandling: Lokalbehandling med NSAID salva/kräm i första hand. Vid dålig effekt, långdraget förlopp eller försämring skall nytt ultraljud göras med trombosfrågeställning.

Långtidsbehandling med LMH

LMH rekommenderas framför perorala antikoagulantia om:

1. svårt ta tabletter/äta normalkost
2. Svårigheter med PK(INR)kontroll vid Waran/Warfarinbehandling
3. Graviditet
4. Alkohol problem
5. Demens
6. Två till fyra veckor efter större blödning
7. 12 veckor efter hjärnblödning
8. Recidiverande Gastrointestinal eller urinvägsblödning som inte kan åtgärdas
9. Spridd malignitet eller malignitet som skall cellgiftsbehandlas

Långtidsbehandling innebär LMH under längre tid än 10 dagar. Flera studier har visat att LMH behandling 3/4 till full behandlingsdos för DVT är ett säkert alternativ till Waran/Warfarin. Det finns klinisk erfarenhet från flera centra med LMH – behandling under flera år.

Provtagning vid start av långtidsbehandling

Kontrollera TPK-antal för utgångsvärde vid senare misstanke om HIT och kreatinin eller Cystatin C för värdering av njurfunktionen.

Komplikationer vid långtidsbehandling

1. Blödningar

Kontrollera njurfunktion och trombocytantal och om möjligt anti-Xa nivån akut. Handlägg i övrigt blödningar enligt sid. 53.

2. Trombos (progress av tidigare eller ny).

Kontrollera trombocytantal med tanke på HIT (se avsnitt om "HIT") och om möjligt anti-Xa nivån.

När HIT uteslutits överväg att öka LMH dosen.

Vid misstanke om njurfunktionsnedsättning (inklusive lätt förhöjt S-kreatinin) skall e-GFR* alltid beräknas enligt lokala rutiner, med hjälp av "Cockroft och Gaults formel" för män: $1.2 \times (140 - \text{ålder i år}) \times \text{vikt i kg} / \text{kreatinin} = \text{eGFR (ml/min)}$ och för kvinnor: $1.6 \times (140 - \text{ålder i år}) \times \text{vikt i kg} / \text{kreatinin} = \text{eGFR (ml/min)}$. Internetbaserade formler finns också t.ex. "Kreatininklearance-kalkylator" på www.internetmedicin.se

* **E-GFR** estimerad Glomerulus Filtration Rate ~kreatininklearance.

Beräkna alltid e-GFR* vid långtidsbehandling med LMH och:

- Kreatinin > 120 µmol/l oberoende av ålder
- Underviktiga (BMI ≤ 20)
- Kvinnor > 75 år; män > 80 år

Ge LMH 1 gång/dygn och dosreducera enligt tabell:

LMH	e-GFR	Reduktion %
Fragmin	≤ 30	30
Klexane	≤ 30	50
Innohep	≤ 20	30

Arixtra® (fondaparinux) skall inte användas och Klexane® (enoxaparin) undvikas vid e-GFR ≤ 30 mL/min vid långtidsbehandling.

Dosering av LMH vid långtidsbehandling

1. Startdoser och dos första 6 månaderna

Fragmin 200 E/kg/dygn 4 -8 v och sedan försöksvis reduktion till 150/ E/kg/dygn

Innohep 175E/kg/dygn 4- 8v och sedan försöksvis reduktion till 130 E/kg/dygn

Klexane 1.5 mg/kg/dygn 4 -8v och sedan försöksvis reduktion till 1.2 mg/kg/dygn

Längre tiden rekommenderas vid utbredd trombos (över lårvensnivå) eller allvarlig lungemboli.

2. Dosering efter 6 månader

Behandlingen kan fortsättas med samma dos som ovan eller om trombosrisken bedöms ha minskat kan LMH dosen reduceras ytterligare.

Lägre dos än nedanstående skall inte ges.

100/E/kg/dygn Fragmin,
90 E/kg/dygn Innohep
0.75 mg/kg/dygn för Klexane (vid normal njurfunktion).

Anpassa alla doser till närmaste endosspruta.

Val av LMH vid långtidsbehandling hos cancerpatienter:

Observera att det är endast Fragmin® (dalteparin) som har "behandling och sekundärprevention av djup ventrombos och lungemboli" vid cancer som indikation enligt FASS. Det finns studier med Innohep i fulldosbehandling i 3 och 6 mån på icke cancerpatienter och studier pågår på cancerpatienter.

Fragmin® bör därför tillsvidare vara förstahandsval vid långtidsbehandling av cancerpatienter även om det inte finns medicinsk anledning att tro att inte övriga LMH har likvärdig effekt på dessa patienter.

Terapivikt vid LMH behandling hos cancerpatienter

Patienter med aktiv cancer kan få påbyggnad av befintlig DVT eller ny DVT trots fulldos LMH behandling. Kontrollera TPK-antal för att utesluta HIT (sid 60) en möjlighet sedan är att öka LMH dosen med ca 30 % .

Behandling av dessa patienter bör diskuteras med koagulationsspecialist på Koagulationscentrum.

LMH dosering och sänkt trombocytantal

Vid sänkning av trombocytantalet under pågående behandling skall HIT (heparininducerad trombocytopeni) uteslutas . Se avsnitt "HIT".

Cytostatika inducerad trombocytopeni

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

Trombocytopeni och samtidig akut VTE

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

Övriga LMH: Det finns inga specifika motsvarande rekommendationer för handläggning av trombocytopeni annat än försiktighet. Det finns dock ej anledning att tro att inte dosreduktion enligt ovan vid trombocytopeni är tillämpligt

Kontakta Koagulationsjour för diskussion om handläggning av dessa patienter.

Kontroll av LMH- och Arixtrabehandling med anti-Xa metod

Målvärden anti-Xa fulldosbehandling med LMH

- Omedelbart före injektion fastställer lägsta nivå under dygnet:
Rimlig Anti-Xa nivå: **0.2-0.6 E**
- 3-4 timmar efter injektion fastställer högsta nivån under dygnet (kan man bara ta ett prov bör man välja 3-4 timmarsvärdet).
Rimlig Anti-Xa: **0.6 - 1.0 E**

Målvärden anti-Xa vid profylax (kirurgi eller graviditet)

- Omedelbart före injektion **<0.05-0.3 E**
- 3-4 timmar efter injektion **0.3-0.5 E**

Generella riktvärden

< 0.05 E = ingen mätbar LMH-koncentration

> 1.0 E = reducera dosen något

> 1.5 E = fördröj efterföljande dos 8-12 timmar och minska dygnsdosen

Kommentar:

Analysen kallas anti Xa och anger hur många enheter av faktor Xa som inaktiveras av patientens plasma.

Det är ett indirekt mått på hur väl antikoagulerad patienten är av LMH-behandlingen. Resultatet beror på LMH-dosens storlek, njurfunktionen och när provet tagits i förhållande till senaste LMH-injektionen.

APTT kan förlängas av LMH. PK-INR påverkas ej.

Provtagning:

Provet tas i ett citratrör som skall lämnas till provinlämningen direkt efter provtagningen genom att någon går till laboratoriet med provet. Remissen måste innehålla uppgift om:

- LMH-dos och när den givits
- Provtagningstid

Provtagning vid behandling med Arixtra:

Samma provtagningsförfarande som vid anti-Xa analys.

Resultatet ges i mg/l. Vid Arixtrabehandling med profylaxdos dvs. 2.5mg /dygn kan man

förvänta en koncentration om 0.39 - 0.50 mg/L vid normal njurfunktion om prov tas 3 timmar efter injektion.

Trombolys

Riktlinjer för kateterbaserad regional venös trombolysbehandling

Flera studier har rapporterat att posttrombotiska besvär kan förhindras genom kateterbaserad regional trombolys eventuellt kombinerad med trombektomi och/eller stent. Randomiserade studier saknas dock ännu.

Patienter som har akut DVT (förstagångstrombos i det aktuella benet) involverande iliaca-ven och/eller vena cava inferior och som har avsevärda besvär med bensvullnad värderas för kateterbaserad regional trombolys. Symptomduration bör vara mindre än två veckor. Distala vena poplitea ska vara öppetstående (fråga om att distala vena poplitea är öppetstående i ultraljudsremissen).

Kontraindikationer

- Aktiv blödning/blödningsbenägenhet
- Pågående Waran/Warfarinbehandling som dock kan reverseras med lågdos Konakion förutsatt att annan antitrombotisk behandling ges.
- Genomgången operation eller större trauma, biopsier och punktion av icke komprimerbara kärl inom 10 dagar.
- Ischemisk stroke inom 3 månader eller genomgången spontan intracerebral blödning.
- Genomgången CNS-trauma eller CNS-operation inom 2 månader.
- Okontrollerad hypertoni (blodtryck >180/110).
- Aktuell endocardit, pericardit, akut pancreatit
- Blödning i öga, proliferativ diabetesretinopati, svår leverinsufficiens
- Graviditet eller < 3 veckor post partum
- Hög ålder (70-75 år)
- Kort förväntad överlevnad, t ex utbredd cancersjukdom
- Njurinsufficiens (estimerad GFR <30 ml/min)
- <48 timmar efter lumbal/epidural punktion

Diskutera indikation för trombolys med någon av nedanstående medicinläkare eller med medicinbakjouren på SU/S, som därefter dagtid kontaktar interventionist på röntgen med fråga om regional trombolys är möjlig, samt om ytterligare undersökningar behövs för beslut. Patienten läggs in på medicinsk eller obstetrisk vårdavdelning. Medicinare kontaktar kärlkirurgjouren för diskussion och definitivt beslut.

Följande medicinare kan konsulteras dagtid på telefon:

Leif Lapidus 0704-41 02 32

Vladimir Radulovic 031-342 7361

Fariba Baghaei 031-342 7362

Övriga telefonnummer:

Interventionist 031-342 3302 eller via växeln (Uro-Gastro-Kärl-bakjour på Röntgen)

Kärlkirurgjour 031-342 7878 eller via växeln

Medicinbakjour Sökare 87037 eller jourmobil 0705-85 56 09

Koagulationsjour 031-342 8377

Under väntetiden före trombolys ges heparindropp eller lågmolekylärt heparin (LMH) enligt vårdprogram, ej Waran/Warfarin. Pågående Waran/Warfarin-behandling kan reverseras med lågdos Konakion om patienten har annan adekvat antitrombotisk behandling (Heparin).

Tidigast 12 timmar efter avslutad trombolys övergång till Fragmin (dosering som vid konservativ behandling av DVT; 200E/kg/dygn uppdelat på 2 doser första dygnet, därefter 1 x 1). Efter eventuell stentning ges även Plavix (klopidogrel). Plavix sätts in första dagen efter stentning med en laddningsdos på 300 mg. Därefter 75 mg dagligen. Fragmin + Plavix bibehålls till efterkontroll 4-6 veckor. Då övergång till Waran/Warfarin om fria förhållanden. Waran/Warfarin-behandling bibehålls minst 6 månader. Utskrivning från sjukhuset tidigast 24 timmar efter avslutad trombolys.

Uppföljning:

1. Remiss till Klinisk Fysiologi för ultraljud 7-10 dagar efter avslutad behandling med frågeställningen; Öppetstående vener inom behandlat område? Telefonbesked till patienten efter ultraljudssvar.
2. Remiss skrivs till Trombosmottagningen, Sahlgrenska för uppföljning. och återbesök efter 4-6 veckor. I samband med detta ny remiss till Klinisk Fysiologi för ultraljud ett år efter behandlingen.

För mer information v.g. se "Riktlinjer för kateterbaserad regional venös trombolysbehandling vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset"

Blödningskomplikation vid trombolysbehandling.

Risken för allvarlig blödningskomplikation t ex intrakraniell blödning ökar med stigande ålder (>75 år) och systoliskt blodtryck (>150 mm Hg) vid Actilyse behandling. Streptokinas-behandling innebär något lägre risk jfr med Actilyse-Rapilysin-Metalyse.

Actilyse har kort halveringstid (< 10 min) men fibrinogensänkning kan kvarstå flera timmar och bidra till blödning.

Vid allvarlig livshotande blödningskomplikation:

- Avbryt infusionen
- Beställ blodprodukter (erytrocytkoncentrat och FFP (färsk eller färskfrusen plasma)
- Provtagning: APTT, fibrinogen, Hb och trombocytantal före och efter injektion av fibrinogenkoncentrat (RiaSTAP ®) och/eller färskfrusen plasma.

Behandling:

- Vid livshotande allvarlig blödning ges behandling enligt nedan utan att invänta provsvar: 4 g Fibrinogenkoncentrat (RiaSTAP®) som förväntas höja fibrinogennivån med högst 1.5 -1.8 g/l
Om fibrinogenkoncentrat inte går att få tag på är FFP ett alternativt men sämre pga. lång infusionstid och otillräckligt fibrinogen innehåll.
- Färskfrusen plasma (FFP) 10 -15 mL/kg kroppsvikt (< 10 mL/kg är alltid för lite).
- Cyklokapron (100 mg/mL) 10-20 mL/kg i.v. dosen kan upprepas efter 4 tim.
- Erytrocyt och trombocyt koncentrat efter behov. Mål: Hb \geq 100 g/L och Tpk \geq 80 x 10⁹/L.

Vid blödning som inte är omedelbart livshotande eller allvarlig

- Avbryta infusionen
- Beställ blodprodukter
- Provtagning APTT, fibrinogen, Hb och trombocytantal

Behandling:

- Cyklokapron (100 mg/mL) 10 mL/kg iv. dosen kan upprepas efter 4 tim.
- Erytrocyt och trombocyt koncentrat efter behov. Mål Hb \geq 100 g/L och Tpk \geq 80 x 10⁹/L.
- Om fibrinogen < 2.0 g/L och fortsatt blödning ge 4 g fibrinogenkoncentrat (RiaSTAP®) eller ev. 15 mL/kg FFP om RiaSTAP® inte finns - lägre FFP dos i denna situation är korrigerar inte fibrinogennivån.
- Desmopressin (Octostim) 15 µg/ml, 0.3 µg/kg s.c. kan övervägas speciellt vid pågående behandling med ASA. Nivån av faktor VIII/von Willebrandfaktor ökar och ASA-orsakad trombocythämning motverkas (men inte klopidogrels trombocythämning)

Elektiva ingrepp vid behandling med Waran/Warfarin och LMH

Ansvarig för Waran/Warfarinbehandlingen meddelas 3-4 veckor före op. vad som skall göras och önskat PK(INR). PK(INR) kontroll minst en vecka före operationsdagen. AK-mottagningarna handlägger Waran/Warfarin - och LMH-behandling före operationen enligt riktlinjer. LMH-behandling startas först efter 2 dygns Waran/Warfarinuppehåll. Fyra dygns uppehåll räcker för PK(INR) < 1.5 utom vid Waran/Warfarindos < 10 mg/vecka då uppehållet behöver vara 5-7 dygn.

Marcumar: Halveringstid > 1 v. Kontakta alltid resp. AK-mott. Ej uppehåll med Marcumar. Pat behandlas med Konaktion enligt särskilt schema.

Riskbedömning:

Elektiv kirurgi skall ej göras på patienter som fått mekanisk klaff eller haft trombembolisk

episod sista 3 månaderna. Uppehåll med Waran/Warfarin skall vara kortvarigt för att minska risken för tromboembolism.

Överbryggande behandling med LMH

Högrisk patienter: Mekanisk hjärtklaff eller tromboembolism senaste 2 mån.

Ge dubbel profylaxdos d.v.s. Fragmin 10000E x 1 (150 E/kg), Klexane 80 mg x1 (1.2 mg/kg) eller Innohep 9000 Ex 1 (130 E/kg) . Om ökad blödningsrisk kan tvådos övervägas dvs. t.ex. Fragmin 5000 E x2.

Lågriskpatienter (= alla som inte är högrisk enl. ovan)

LMH i profylaxdos (se "dubbel profylaxdos" ovan) ges till lågrisk patienter i anslutning till op. vid immobilisering för att förebygga lungembolism. LMH ges också tills pat. är inställd på Waran/Warfarin om pat. inte kan börja med Waran/Warfarin operationsdagen eller dagen efter. Detta handläggs av respektive vårdavdelning.

Handläggning om PK inte är tillräckligt lågt dagen före elektiv operation:

Ge 5 mg Konakion = 0.5 ml. av injektionslösning 10 mg/ml peroralt eller i.v. Högre dos försvårar postoperativ Waran/Warfarininställning. OM PK(INR) är för högt operationsdagen bör op. uppskjutas.

Postoperativ Antikoagulation

Waran/Warfarin startas igen operationsdagens kväll eller dagen efter om patienten kan äta. Patientens ordinarie underhållsdos ger vägledning, men ansvar för individuell anpassning, åligger medicinskt ansvarig läkare på enhet/vårdavdelning där pat. opereras. LMH ges postoperativt tills PK(INR) är > 1.8.

Patienter som inte kan äta ges enbart LMH postoperativt. Waran/Warfarin startas först när pat. äter normalkost.

Dosering av LMH för högriskpatient vid kort uppehåll med Waran/Warfarin

(Mekanisk hjärtklaff/trombemboli episod sista 2 mån.)

LMH dos/dygn	40-65 kg	> 65 kg	
Fragmin	5000 E	5000 E x 2	2 sprutor kan också ges samtidigt
Innohep	4500 E	4500 E x 2	
Klexane	40 mg	40 mg x 2	

- Vid stor blödningsrisk ges den lägre (40-65 kg) dosen till alla patienter.
- Vid hemgång ges LMH en gång/dygn tills PK(INR) > 1.8.

Vid PK(INR) < 1.2 i mer än 7 dygn ökas dygnsdosen LMH för högrisk patienter till viktsanpassad dygnsdos: 200 E/kg Fragmin, 175 E/kg Innohep eller 1.5 mg/kg Klexane tills Waran/Warfarinbehandlingen startats och PK(INR) > 1.8.

Dosering av LMH för lågriskpat. vid kort uppehåll med Waran/Warfarin

Fragmin 5000 E x1, Innohep 4500 E x1, Klexane 40 mg x1.

Vid PK(INR) < 1.2 i mer än 7 dygn ökas dygnsdosen LMH för "övriga patienter" till viktsanpassad dos enligt ovan tills Waran/Warfarinbehandlingen startats och PK(INR) > 1.8.

LMH vid nedsatt njurfunktion (e-GFR < 30 ml/min) LMH dosen reduceras minst 25 %. Om behandling ges mer än en vecka bör anti-Xa prov tas. (ev. är risken för ackumulering lägre med Innohep)

Kommentar till LMH-dosering i samband med operation

LMH dosen 12 timmar före ingrepp och 4-6 timmar efter ingrepp skall inte överstiga 5000 E (Fragmin/Innohep) eller 40 mg Klexane. Vid högre dygnsdos än 5000 E bör den delas i 2 doser som ges med 12 timmars intervall. LMH ges inte på morgonen före ingreppet och tidigast 6 timmar postoperativt.

Arixtra (fondaparinux) som trombosprofylax

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

Waran/Warfarin kan återstartas enligt samma rutin som vid LMH behandling, dvs Arixtra ges 1 gång / dygn tills PK(INR) > 1.8.

Antikoagulantia och operatörens ansvar

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

Operatören ansvarar också för att antikoagulationen postoperativt är rimlig ur blödningsrisksynpunkt.

Waran/Warfarin och ECT

Elektrokonvulsiv behandling vid t.ex. depression kan genomföras utan ändring av Waran/Warfarindos under förutsättning av att PK(INR) inte överstiger 3.0. enligt rekommendationer i guidelines från American Psychiatric Association 2001.

Det finns ingen större erfarenhet av handläggning av patienter som har både Waran/Warfarin och en eller flera trombocythämmare. Handläggningen får diskuteras från fall till

fall med kardiolog/koagulationspecialist. En dosjustering för Waran/Warfarin till PK(INR) \leq 2.0 kan vara rimlig åtgärd.

Nya antikoagulantia

Rivaroxaban

Rivaroxaban (Xarelto, Bayer) peroral selektiv direkt faktor Xa-hämmare, kan april 2011 endast förskrivas på indikationen: Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik.

Resultat från en studie av akut djup ventrombos har nyligen rapporterats där Rivaroxaban jämfördes med traditionell behandling upp till 12 månader. Rivaroxaban 15 mg x 2 gavs i tre veckor och därefter 20 mg x 1. En placebokontrollerad sekundärpreventiv studie har också genomförts med Rivaroxaban 20 mg x 1 hos patienter som behandlats med Waran/Warfarin 6-12 mån efter djup ventrombos.

Dabigatran

Dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim) direkt trombinhämmare och kan april 2011 endast förskrivas på indikationen: Profylax av venös tromboembolisk sjukdom hos patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled.

I en nyligen rapporterad studie på pat. med djup ventrombos jämfördes Dabigatran 150 mg x 2 med traditionell behandling i 6 månader. En placebokontrollerad sekundärpreventiv studie har också genomförts med Dabigatran 150 mg x 2 hos patienter som behandlats med Waran/Warfarin 6-12 mån efter djup ventrombos.

LMH och rivaroxaban/dabigatran:

Rivaroxaban startades direkt – utan LMH medan dabigatran föregicks av ~5 dygns LMH – behandling.

Blödningskomplikationer och AK-behandling

Allvarlig blödning

Med allvarlig blödning menas en blödning som är massiv:

Transfusionsbehov över 10 E erytrocytkonc. / 24 h eller som hotar ett vitalt organ som t.ex. hjärnan, halsen eller en muskel med hotande kompartmentsyndrom. Allvarlig blödning i samband med AK-behandling är sjukhusfall med hög prioritet.

Kommentar

Att stoppa blödningen har företräde oberoende av indikationen för AK-behandlingen. DVS vid allvarlig blödning skall AK-behandlingen reverseras också för patienter med t.ex. mekanisk klaff. En allvarlig blödning medför högre risk för allvarlig komplikation och mortalitet än reverseringen i sig. Samtidigt som koagulationsrubningen reverseras till PK (INR) \leq 1,5

med protrombinkomplexkoncentrat och Konaktion vidtas försök att med endovaskulära eller endoskopiska åtgärder få blödningsstopp (det finns vanligen en blödningskälla).

Reversering av AVK-behandling

Waran/Warfarin och eventuella andra AVK-läkemedel (Sintroma, Marcumar licenspreparat) reverseras vid allvarlig blödning med:

- Intravenös injektion av 10 mg vitamin K1 (Konaktion®) *och samtidigt*
- Protrombinkomplexkoncentrat (Confidex® eller Ocplex®. Målvärde efter behandling med PKK är PK(INR) ~ 1.5 vilket är tillräckligt för hemostas. Doseringen i FASS syftar till målvärde PK(INR) < 1.3-1.2 vilket kan medföra att onödigt hög PKK dos ges.

Dosering av protrombinkomplexkoncentrat (PKK) och K-vitamin vid allvarlig blödning:

Aktuellt PK (INR)	PKK* (Ocplex®, Confidex®) Intravenöst Enheter/kg	K-vitamin (Konaktion Novum®) Intravenöst mg
1,4–1,9	10	10
2-4	20	10
4->6	25	10

* PKK Protrombinkomplexkoncentrat

Kontrollera PK (INR) 10-15 min efter infusion och sedan ytterligare ett par timmar senare. Målvärde i båda fallen PK(INR) ≤ 1.5. Komplettera med ytterligare 500 E PKK vb. Följ PK(INR) 2 ggr/dygn i 2-3 dygn och upprepas Konakiondosen om PK(INR) stiger över 1.5 efter 12-48 timmar.

Ej allvarlig blödning: (muskel-, näsblödning, hematuri, stora hämatom)

- PK(INR) inom terapiområde: AVK uppehåll 1 - 2 dygn.
- PK(INR) > 4.0 AVK-uppehåll 2 dygn + 2 mg Konaktion.

Allvarlig blödning: (hemodynamisk påverkan). PK(INR) > 2.0

Misstanke om hjärnblödning: sänk PK(INR) till 1.5 snarast.

Åtgärder: a) akut PK(INR), b) akut DT, vid blödning ges:

- **10 mg Konaktion i.v.**
- **Ocplex 15-20 E/kg** (Plasma 15 ml/kg om Confidex/Ocplex ej fås fram).

Om otillräcklig effekt (PK(INR) > 1,8) ge ytterligare 500 E Confidex/Ocplex.

Följ PK dagligen – ge 2 mg Konaktion i upprepade doser vb. (kvarvarande Waran/Warfarineffekt).

Starta aldrig lågmolekylärt heparin förrän blödningen är under kontroll.

Reversering av andra Antikoagulantia

Hepariner

Vanligt heparin kan reverseras med Protaminsulfat. LMH dvs. dalteparin (Fragmin) och tinzaparin(Innohep) neutraliseras delvis av Protamin medan neutraliseringseffekten av enoxaparin (Klexane) är sämre se Protaminsulfat sid. 60

Specifik faktor Xa och trombinhämmare

- Fondaparinux (Arixtra®) injektionsläkemedel
T ½ 17 h hos njurfrisk och > 30 h vid hög ålder/nedsatt njurfunktion
- Rivaroxaban (Xarelto®) peroral faktor Xa hämmare T ½ 10-15 h

Perorala trombinhämmare

- Dabigatran (Pradaxa ®) T ½ 10 -20 h

Kommentar:

Inget av ovanstående läkemedel har någon specifik antidot. Fondaparinux är höggradigt och Dabigatran delvis njurfunktionsberoende och ackumuleras vid nedsatt njurfunktion (e-GFR < 40 ml. min).

Dialys kan övervägas vid överdosering och blödning.

Behandling vid blödning med antikoagulantia utom Waran/Warfarin

Blödning vid LMH behandling

Gör uppehåll med LHM.

Försök minska, stoppa blödningen med lokala hemostatiska åtgärder.

Vid slemhinneblödning (utom urinvägarna) ge Cyklokapron 1 ml./ 10 kg kroppsvikt i.v..

Om allvarlig blödning och om LMH dos > 100 E/ kg av Fragmin/ Innohep och tid från senaste injektion < 6 timmar ge 5 ml Protamin i.v.

Om längre tid sedan senaste injektion eller om pat. har Klexanebehandling avrådes från att ge Protamin. Diskutera med Koagulationsjour vb.

Allvarlig blödningskomplikation i samband med heparininfusion

Stoppa infusionen. Tag APTT och ge inj. Protamin 2.5- 5ml = 25-50 mg (10mg/ml) långsamt i.v. under 10 min utan att invänta svar på taget blodprov. Kontrollera om APTT, som förväntas bli kortare.

5 ml. (= 50 mg) neutraliserar ca 7000 IE heparin varför en dos räcker utom vid ren

intoxikation.

Se vidare Protamin sulfat sid. 57.

Blödningskomplikation vid trombolys

Se särskilt avsnitt " Trombolys"

Handläggning av allvarlig blödning och faktor Xa hämmare (Arixtra (fondaparinux) och Xarelto (Rivaroxaban))

APTT förlängs något vid överdosering av läkemedlen. Anti Xa bestämning ger bättre uppfattning om läkemedelsnivån i blod.

Försök stoppa/minska blödningen med lokala hemostatiska åtgärder, substituera med blod och blodprodukter enligt Vårdprogram "Hemostas vid allvarlig blödning". Korrigera fibrinogen till över 2.5 g/L. Korrigera temp och ev. acidosis. OM fortfarande blödning ges 100 µg/kg NovoSeven (rekombinant FVIIa) snabbt i.v. – om ingen effekt kan dosen upprepas efter 30 min. Ytterligare doser är sannolikt ej meningsfullt att ge.

Cyklokapron: 10 ml/kg kroppsvikt i.v. engångsdos

Octostim: nyttan är tveksam men kan försökas vid samtidig behandling med trombocyt-funktionshämmare t.ex. ASA.

Handläggning av allvarlig blödning och trombinhämmare Pradaxa (Dabigatran)

Pradaxa ackumuleras vid nedsatt njurfunktion. APTT kan användas för att avgöra om Pradaxa koncentrationen är förhöjd: Förlängt APTT och förhöjt PK(INR) talar för hög kvarvarande Pradaxa aktivitet. Enbart förlängt APTT talar för kvarvarande Pradaxa aktivitet. Normalt APTT – ingen eller mycket låg kvarvarande Pradaxa aktivitet

Försök stoppa/minska blödningen med lokala hemostatiska åtgärder, substituera med blod och blodprodukter enligt Vårdprogram "Hemostas vid allvarlig blödning". Korrigera fibrinogen till över 2.5 g/L. Korrigera temp och ev acidosis.

Diures – vätsketillförsel – diuretika (uteslut urinstämning hos äldre!)

Pradaxa är dialyserbart men dialys kan endast vara aktuellt vid intoxikationer.

OM fortfarande blödning ge 20 E/kg Protrombinkomplexkoncentrat i.v. (Confidex® eller

Ocplex®) utom vid hjärnblödning då rekombinant faktor VIIa NovoSeven® 100 µg/kg ges i EN dos.

Cyklokapron (Tranexamsyra): 10 ml/kg kroppsvikt i.v. engångsdos.

Octostim: nyttan är tveksam men kan försökas vid samtidig behandling med trombocyt-funktionshämmare t.ex. ASA.

Blödningsrisk antikoagulantia + trombocythämmare

ASA

Även lågdos t.ex. Trombyl 75 mg ökar blödningsrisken pga. minskad trombocytfunktion och erosioner i mag-tarmslemhinnan spec. hos äldre. Patienter med etablerad artärsjukdom kan ändå ibland vara tvungna att kombinera ASA med Waran/Warfarin eller annat peroralt AK-läkemedel vilket ger en ökad blödningsrisk jämfört med Waran/Warfarin ensamt.

SSRI preparat

Ökar blödningsrisken pga. trombocytpåverkan. Känsligheten är individuell men SSRI kombinerat med Waran/Warfarin medför hos en del patienter måttligt ökad blödningsbenägenhet och ökat vårdbehov jämfört med Waran/Warfarin ensamt.

NSAID

Ökar framförallt risken för "tysta" magsår med allvarlig övre gastrointestinal blödning. Kombinationen bör undvikas. Om NSAID behandling är nödvändig skall den kombineras alltid med Pantoprazol eller Omeprazol. Pantoprazol interagerar ev. mindre med Waran/Warfarin.

ADP-hämmare

Klopidogrel (Plavix) kombinerat Waran/Warfarin = blödningsrisk ökar 4-5 ggr jämfört 1.5 -2 ggr för Waran/Warfarin ensamt

Prasugrel (Efient) kombinerat Waran/Warfarin = blödningsrisk ökar 4-5 ggr jämfört 1.5 -2 ggr för Waran/Warfarin ensamt

Koagulationsutredning vid VTE

Indikation: I första hand patienter < 50 år, äldre endast om anmärkningsvärd hereditet eller svårbehandlad/ovanlig trombos i frånvaro av cancer.

Tabellen nedan är Koagulationscentrums rekommendation för handläggning.

Lokalisation	Pats Ålder	Första	Recidiv
DVT lår eller högre Lungemboli			

Idiopatisk	< 50	Utred	Uteslut cancer i alla åldrar
Med utlösande faktor			
P-piller/ Östrogen	< 50	Utred	Utred
Graviditet	< 50	Utred	Utred
Kirurgi/Trauma	≤ 30	Utred inte	Utred
Immobilisering	≤ 30	Utred inte	Utred

Kommentar: Antitrombin och Protein C skall bestämmas semiakut vid allvarlig VTE hos alla < 50 år eftersom behandling med befintliga koncentrat vid ärftlig brist påtagligt kan påverka behandlingen och behandlingsresultatet.

Hereditära riskfaktorer

Antitrombin, Protein C, fritt Protein S, FV-genotyp (= F V-Leiden/APC-resistens), F II-genotyp (=Protrombingenmutation). F V-Leiden av heterozygot typ är den vanligaste ärftliga defekten som medför ökad VTE risk (se nedan).

Lever och allogent benmärgstransplanterade patienter: Enbart DNA –analys kan ge felaktig information varför APC-resistens test (koagulationsanalys) också måste göras. För att avgöra om en allogent benmärgstransplanterad patient har F II-genotyp (= Protrombingenmutation) måste prov tas från annat cellslag än blodceller.

Förvärvad riskfaktor

Lupusantikoagulans kan misstänkas om APTT utan antikoagulantibehandling är förlängt (oftast > 45 sek). Observera att olika APTT reagens är olika känsliga för lupusantikoagulans. Koagulationslaboratoriet samarbetar med immunolog. lab. så att kardiolipin och β_2 -glucoprotein₁ antikroppstest utförs. Patienter med Fosfolipidantikropps-syndrom kan ha antingen lupusantikoagulans eller kardiolipin eller β_2 -glucoprotein₁ - antikroppar eller alla tre.

SLE-patienter med trombos bör testas för fosfolipidantikropps syndrom även vid normalt APTT! Provtagning i akutskedet kan ge sänkta nivåer av fostfolipidantikroppar varför första provet helst bör tas först några veckor efter det akuta VTE insjuknandet. Speciellt gäller det om första provet visat resultat vid övre normalgräns. Två prov med samma resultat tagna med 12 v. intervall behövs för säker diagnos eftersom tillfällig förekomst av fosfolipidantikroppar kan ses vid t.ex. infektioner.

Påverkan av Waran/Warfarinbehandling

Resultaten för Protein C, fritt protein S och lupusantikoagulans blir svårbedömda om patienten äter vit K antagonister ex Waran/Warfarin.

Effekten av Waran/Warfarin kvarstår länge varför Protein S- och C -provtagning skall göras tidigast 6-8 veckor efter avslutad Waran/Warfarinbehandling.

APTT förlängs vid Waran/Warfarinbehandling när PK(INR) är över 1.8 !

Påverkan av LMH på analysresultat för hereditära riskfaktorer:

Profylaxdos av LMH påverkar inte resultaten för de hereditära riskfaktorerna och vanligen ej heller lupusantikoagulans analyserna.

Terapeutisk behandling med LMH kan ge sänkt antitrombinnivå och kan försvåra bedömning av lupusantikoagulans testet men påverkar inte övriga analyser.

Övriga analyser:

APTT: förlängs vid terapeutisk och kan förlängas vid profylaktisk behandling med LMH speciellt om prov tas 3-4 timmar efter injektion.

PK(INR) påverkas inte av vare sig profylaktisk eller terapeutisk LMH dos.

Påverkan av Xarelto (rivaroxaban) och Pradaxa (dabigatran) .

Båda läkemedlen påverkar flera koagulationsanalyser. Prov för hereditära och förvärvade riskfaktorer skall tas först efter > 2 dygns uppehåll med dessa läkemedel. Prov tagna under pågående behandling blir inte bedömbara .

Provtagning för koagulationsutredning

Remiss: Använd alltid **Remiss 3 klinisk kemi, koagulationsanalyser** (www.sahlgrenska.se/klinkem.se klicka sedan på "remisser").

Provtagning och provhantering: Se **Remiss 3 klinisk kemi, koagulationsanalyser** sidan 2 eller analyslistan på www.sahlgrenska.se/klinkem

Provtagning på polikliniska patienter Göteborgsområdet: Prov tas vid provtagningscentralerna vid klinisk kemi på Sahlgrenska, Östra, Mölndals- eller Kungälv's sjukhus. Pat. skall ha med sig remissen i handen. Provtagning på annan enhet än ovan får endast göras om proverna omhändertas på lokalt laboratorium inom 60 min efter provtagningen enligt instruktion.

Provtagning på vårdavdelning eller mottagning utanför Göteborg

Remiss klin. kem. 3 skall alltid användas även av enheter utanför Göteborg. Provtagning måste arrangeras så att rören omhändertas av lokalt laboratorium inom 60 min från provtagningen enligt instruktion. Vid längre tid mellan provtagning och centrifugering/frysning utförs analyserna inte.

Koagulationscentrum utför inte provtagning för koagulationsutredning av trombospatienter. Koagulationsspecialist på Koagulationscentrum bedömer resultaten ur klinisk synpunkt varför det är viktigt med tydlig anamnes på remissen!

Råd angående utredning och behandling av komplicerade trombosfall kan fås av koagulationsjour på Koagulationscentrum SU/Sahlgrenska vardagar dagtid 031 342 8377 annars via växel 031 3421000

Handläggning vid påvisad koagulationsdefekt

Patienter med koagulationsdefekt utredda inom SU får informationsblad från Koagulationscentrum. F V-Leiden (APC-resistens) av heterozygot typ finns hos 5-15 % i normalpopulationen och hos minst 25 - 30 % med DVT. Mutationen medför ökning av VTE risk vid östrogenpåverkan dvs. P-piller, östrogen i samband med klimakterium och graviditet. Förekomst av FV-Leiden i heterozygot form medför t.ex. ca 10 ggr relativ riskökning för VTE vid graviditet.

Heterozygot APC-resistens (F V-Leiden mutation) har i de flesta studierna inte visat ökad recidivrisk efter förstagångs DVT, undantag finns dock och klinisk erfarenhet visar att det finns individuella skillnader. Vid antitrombinbrist eller dubbla defekter t.ex. F V- Leiden mutation + Protein C-brist, kan långtids antikoagulantibehandling övervägas redan efter första VTE episoden.

Handläggningen vid Antitrombin, Protein S- och C-brist som förekommer hos < 0.5 % av normalbefolkningen och 1-2 % hos trombospatienter bör diskuteras med läkare vid Koagulationscentrum.

Tranexamsyra (Cyklokapron®) vid antikoagulantia-behandling

Tranexamsyra (Cyklokapron®, Tranon®, Cyklonova®, Cyklo-F®)

Tranexamsyra hämmar fibrinolysen genom att förhindra plasminogens omvandling till plasmin. Tranexamsyra orsakar inte tromboser men nedbrytning av befintliga tromber hämmas. Tranexamsyra skall därför undvikas de första månaderna efter större tromboemboli utom vid livshotande blödning.

Indikationer i samband med antikoagulantibehandling

Stor blodförlust vid menstruation: Ge 2-3 tabletter (=1-1.5 g) 3-4 ggr dagligen i 3-4 dagar när menstruationen är som rikligast. Gäller oberoende av indikation för AK-behandling.
Per – postoperativt: 1-2 doser för att minska blödningsbenägenhet.

Lokalbehandling

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

- 10 ml. Cyklokapron (100 mg/mL) ospädd eller spädd med 10 mL NaCl 0,9 g/L. Används lokalt på slemhinnor, munhålan, näsan och operationssår.
- Brustablett 1g löses i 20 ml och tablett 500 mg löses i 10 ml ljummet vatten som läggs på kompresser som placeras på området för blödning.
- Cyklokapron lösning 100 mg/ml. Tio ml av denna lösning späds med 10 ml vatten

- Cyklokapron lösning 100 mg/ml. Tio ml av denna lösning späds med 10 ml vatten (= 5 % lösning) och används lokalt enligt ovan.

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 Cyklokapronsköljning kan tandingrepp göras vid PK(INR) 2.5. Detta gäller också tandstensborttagning. Cyklo F 500 mg (receptfria) kan användas på samma sätt. Ge patienten skriftlig information.

Dosreduktion Vid njursvikt se FASS.

Kontraindikation

- Blödningar i urinvägarna p.g.a. risk för obstruerande koagelbildning.
- Vid disseminerad intravasal koagulation och vid mikrotrombotiska syndrom kan tranexamsyra minska upplösning av fibrin i mikrocirkulationen och därmed öka risken för organsvikt.

Protaminsulfat - Leo för neutralisering av heparin/LMH

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

Effekten av protaminsulfat sätter in inom 10 min.

Indikation

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

Dosering

Heparin (vanligt): Har det gått > 2-3 timmar sedan i.v. heparinbehandling avslutats behöver Protamin vanligen inte ges.

- Bolusdos 5 ml.(50 mg) i.v. på 10 min. neutraliserar ca 7000 IE heparin. (Dvs. 1 mL Protamin neutraliserar 1400 IE heparin)
- Om möjligt kontrolleras APTT eller ev. (ACT = activated clotting time, mäts med speciellt instrument) omedelbart före och 5-15 min efter injektion. APTT (ACT) förväntas bli kortare.

Protamin-Leo neutraliserar enbart cirkulerande LMH inte det som är lagrat i subkutan depå. T ½ för LMH är 4-5 timmar vid normal njurfunktion

- Vid normal LMH-dos och blödning bör Protamin undvikas.
- Ev. ges enstaka Protamindos vid allvarlig blödning inom tidsspannet 1-4 timmar efter fulldos s.c. LMH inj. Undvik Protamin om > 8 timmar gått efter föregående LMH .
- Vid mycket höga LMH-doser givna av misstag eller i förgiftningssyfte (> 50 000 E) ges Protamin enbart vid blödning. Startdos 5 ml. (50 mg). Pga. subkutan depån kan ytterligare 5 ml behöva tillföras efter 4-5 timmar ev. flera gånger. Mät om möjligt APTT (ACT) före och efter. APTT (ACT) kontrollen görs för att undvika överdosering av Protamin.
- Observera: LMH neutraliseras olika effektivt av Protamin.
Det är alltså lättare att få överdoseringsproblem av Protamin vid användning på patienter som behandlats med enoxaparin.

Varning

Anafylaktiska reaktion: fiskallergi, hos vasectomerade män och tidigare Protaminbehandling. Post hjärtlungmaskin trombocytopeni kan förvärras. Protaminöverskott kan ge blödning och APTT (och ACT) förlängning, ge därför flera mindre doser, med upprepade kontroller. Misstänk överdosering om efterprovet blir längre än förprovet.

Förpackning: Injektionsvätska, lösning 1400 anti-heparin IE/ml 5 x 5 ml.

”HIT” - heparininducerad trombocytopeni

Klinik

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

Orsak

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

Diagnos

- 1.Klinik och laboratorieresultat sammanvägs.
- 2.Remiss 3b klinisk kemi skall alltid användas och de kliniska frågorna på remissen måste besvaras eftersom de är underlag för val av analyser och tolkning.
- 3.Laboratoriet använder flera olika HIT analyser men enbart laboratorieresultat

3. Laboratoriet använder flera olika HIT analyser men enbart laboratorieresultat räcker inte som underlag för diagnos.
4. Resultat av de specifika analyserna och sannolikhetsbedömningen från svaren på remissens frågor är nödvändiga för slutlig värdering som görs av koagulationsspecialist på Koagulationscentrum Sahlgrenska.

Byte av antikoagulantia behandling vid HIT

LMH/heparinbehandlingen avslutas omedelbart och ersätts snabbt med något av nedanstående läkemedel. Livshotande venösa/arteriella trombosor kan annars uppträda.

1. **Novastan®** (argatroban) i.v. trombinhämmare som har HIT som indikation. Behandlingen styrs med APTT – kontroller (se FASS för handhavande).
 2. **Angiox®** (bivaluridin) i.v. trombinhämmare, ej godkänd indikation men har använts då Novastan inte fanns tillgängligt.
Infusionsdos: 0.14 mg/kg/h (nedsatt njurfunktion 0.03-0.05 mg/kg/h)
Monitorering: APTT, mål ~2 ggr övre referensvärdet.
 3. **Arixtra®** (fondaparinux) faktor Xa hämmare ges s.c. HIT är ej godkänd indikation men har använts. Mycket låg risk för korsreaktion. Räkna ut eGFR om normal njurfunktion (eGFR > 50 mL/min. rek. följande dygnsdoser 40-50 kg 5mg; 51-100 kg 7,5 mg; och > 100 kg 10 mg
Vid nedsatt njurfunktion 2.5 mg x 1 och anti X a kontroll
1. **Orgaran®** (danaparoid) 750 mgx2 s.c. kan också ges i.v. se FASS. Kan användas vid HIT och allergi mot LMH Leveransproblem sedan ca 2 år.
Kontakta läkare på Koagulationscentrum, Sahlgrenska. Leveranstiden kan vara 2 dygn. Låg risk för korsreaktion.
 2. **Pradaxa** (dabigatran) peroral trombinhämmare. Ingen erfarenhet men möjlig behandling. Diskutera med koagulationsspecialist (Koagulationscentrum Sahlgrenska)
 3. **Xarelto** (rivaroxaban) peroral faktor Xa hämmare. Ingen erfarenhet men möjlig behandling. Diskutera med koagulationsspecialist (Koagulationscentrum Sahlgrenska)

Arixtra (fondaparinux) som långtidsbehandling vid HIT

Arixtra är inte godkänt för långtidsbehandling men kan ändå vara indicerat till patienter med HIT (heparininducerad trombocytopeni) . Handläggning, doser, provtagning, behandlingstid bestäms i denna situation i samråd med koagulationsexpert (Koagulationscentrum Sahlgrenska)

Övrig information om HIT

1. Diskutera alltid HIT behandling med koagulationsspecialist (Koagulationscentrum Sahlgrenska)
2. Om trombocytopenin beror på HIT förväntas trombocytantalet stiga successivt efter 2-6 dygn.
3. Ev. Waran/Warfarinbehandling får startas först när trombocytantalet nästan normaliserats och behandling med något av ovanstående läkemedel har pågått minst 5 dygn
4. Patienten skall ges information (helst skriftlig) om att LMH/heparin behandling "är kontraindicerat minst 12 mån framåt och behandlingsalternativ skall diskuteras med koagulationsexpert (Koagulationscentrum Sahlgrenska)".

Förgiftning Waran/Warfarin, LMH och övriga anti-koagulantia

Kontakta Koagulationscentrum vid frågor!

Intoxikation med AVK-medel (Waran/Warfarin mfl., råttgift)

- Avvakta 12-24 tim. tills PK(INR) börjar stiga ("falskt" intag finns). Detta enligt rekommendation från giftinformationscentralen.
- Har PK(INR) inte "rört sig" efter 24 tim. är det osannolikt att pat. tagit överdos av Waran/Warfarin.
- Stiger PK(INR) (t.ex. från 1.0 till 1.3) ges Konakion 10 mg i.v. eller peroralt. Vid stort intag ges 10 mg 2 gånger/dygn.
- Följ PK 1-2 ggr/dygn. Konakion kan behöva ges under flera dygn
- Vid Marcumar intoxication över en vecka.
- Vid råttgiftintag kan Konakion behöva tillföras 3-5 veckor
- Om PK(INR) stiger igen efter någon vecka kan fortsatt intag misstänkas.

Intoxikation med LMH

- LMH-doser i storlek 50 000-100000 E har getts av misstag eller tagits i intoxicationssyfte vid flera tillfällen. APTT är förlängt och anti-Xa nivåer upp till 5-6 IE har uppmätts.
- Behandling: Observation på sjukhus något/några dygn. Vid normal njurfunktion och ingen blödning kan patienten oftast gå hem efter 24 h. Undvik att ge Protaminsulfat om pat. inte blöder.
- LMH-överdos och blödning som bedöms allvarlig: Genomför alla åtgärder som görs vid annan allvarlig blödning.

(dalteparin) startdos 5 mL (50 mg). Pga. subkutan etc. Pga. subkutana depån kan ytterligare 5 ml behöva tillföras efter 6-8 timmar ev. flera gånger. Mät APTT före och efter Protamin. APTT kontrollen görs för att undvika överdosering av Protamin se vidare Protamin sulfat Leo nedan.

Överdos/intoxikation med Pradaxa (dabigatran)

Halveringstid vid normal njurfunktion ~ 15 timmar (85 % elimineras via njurarna)

- Om ingen blödning föreslås observation på sjukhus 1-2 dygn.
 - APTT och PK(INR) är båda påtagligt förhöjda vid överdosering.
- När läkemedelskoncentrationen sjunker normaliseras PK(INR) först.
- Normalt APTT = ingen signifikant nivå av läkemedlet i blodet.
 - Diures – vätsketillförsel – diuretika (uteslut urinstämman hos äldre!)
 - Pradaxa är dialyserbart och dialys kan övervägas vid intoxikationer.
 - Ingen specifik antidot finns
 - Handläggning av blödning i samband med dabigatran(Pradaxa)-behandling se ovan.

Mer specifik koagulationsanalys för indirekt koncentrationsbestämning kan bli tillgänglig 2011 men APTT ger relativt god uppfattning om läkemedelsnivån.

Överdos/intoxikation med Xarelto (rivaroxaban)

Halveringstid vid normal/lätt nedsatt njurfunktion: 5-9 timmar (65 % elimineras via njurarna)

- Om ingen blödning föreslås observation på sjukhus 1-2 dygn.
- Diures – vätsketillförsel – diuretika (uteslut urinstämman hos äldre !)
- APTT är förlängt vid överdos. PK(INR) kan vara förhöjt vid kraftig överdos.
- Anti-Xa bestämning ger god uppfattning om läkemedelsnivån.
- Ingen specifik antidot finns.
- Handläggning av allvarlig blödning och faktor Xa hämmare" ovan.

Heparininfusion (heparinstyrka 5.000 E/ml)

1. **Blodprover** (f e beh.): Hb, TPK, APTT, PK(INR), leverstatus, kreatinin. Blodgruppering endast på ordination. Bör finnas vid ökad blödningsrisk.
2. **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/LE 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.

3. **Intravenös infusion** 15.000 E (3 ml) i 500 ml 0.9 % NaCl eller 7.500 E

3. **Intravenös infusion** 15.000 E (3 ml) i 500 ml 0.9 % NaCl eller 7.500 E (1.5 ml) i 250 ml 0.9 % NaCl. Startas samtidigt med bolusdos. Vid > 60 kg och < 65 år ges 14 dr/min. (42 ml/tim.). Till övriga vuxna ges 12 dr/min. (36 ml/tim.). (3 ml/tim = 1 dr/min). OBS: Gravida har ökat heparinbehov.

4. Första APTT tas efter 6 timmar

Tabellen gäller endast på sjukhus där lab. använder APTT reagens från STAGO!

Standard-schema APTT >200	Vid ökad blödningsrisk >160	Åtgärd: Kontrollera infusionsblandning en. Nytt prov (ej i dropparm). Stäng av droppet 1 tim (EJ om första APTT efter droppstart) Minska med 3 dr/min(=9ml/tim). Nytt prov om 4 tim. Informera läkare/jourläkare.
APTT 181-200 tim).	141-160	Åtgärd: Minska med 3 dr/min. (= 9 ml/ Nytt prov efter 6 tim.
APTT 141-180 tim).	111-140	Åtgärd: Minska med 2 dr/min (= 6 ml/ Nytt prov efter 6 tim.
APTT 121-140 tim).	81-110	Åtgärd: Minska med 1 dr/min (= 3 ml/ Nytt prov efter 6 tim.
APTT 60-120	50-80	Åtgärd: Oförändrad dropptakt. Om först värde efter droppstart, tag nytt prov efter 6 tim., annars efter 12 tim.
APTT 50-59	40-49	Åtgärd: Öka med 2 dr/min(=6 ml/ti Nytt prov efter 6 tim.
APTT < 50	< 40	Åtgärd: Ge 2.500 E heparin i.v. samt öka droppakten med 3 dr/min (= 9 ml tim). Nytt prov efter 6 tim.

Övergång från heparininfusion till LMH:

Om senaste APTT är > 140 sek ges LMH i fulldos 2 timmar efter avslutad heparininfusion. Om senaste APTT är <140 s ges LMH-injektion i fulldos direkt vid droppstopp. I samband med graviditet gäller särskilt vårdprogram (se nedan).

Heparin - omräkningstabell

(Gäller för blandning: **15.000 E heparin/500 ml** infusionslösning)

20 droppar = 1 ml = 30 E heparin

1 droppe/min. = 3 ml/tim. = 90 E heparin/tim.

Droppar/min.	Heparin E/tim.	ml/tim.
2	180	6
3	270	9
4	360	12
5	450	15
6	540	18
7	630	21
8	720	24
9	810	27
10	900	30
11	990	33
12	1080	36
13	1170	39
14	1260	42
15	1350	45
16	1440	48
17	1530	51
18	1620	54
19	1710	57
20	1800	60
21	1890	63
22	1980	66
23	2070	69
24	2160	72
25	2250	75
26	2340	78
27	2430	81
28	2520	84

Venös tromboembolism och graviditet

DVT diagnostik vid graviditet

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

Klinik: 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. Lungembolier (LE) är vanligast post partum. Vanligaste symptomen då är dyspné och bröstsmärtor.

D-dimer är förhöjt under graviditet och kan inte användas för diagnostik under graviditet och till och med 4 veckor post partum.

DVT diagnostik vid graviditet, metoder för undersökning av olika kärl.

Siffrorna anger i vilken ordningsföljd undersökningarna bör göras för respektive kärlområde.

Ultraljud	MRI	Flebografi
1. V femoralis	1. V Cava inf	2. Distalt v poplitea vid in-konklusivt ultraljud se nedan 1-2. Vid planerad trombe-ktomi (begränsat antal bilder)
1. V poplitea	1-2. V. iliaca	
1. Armvener	2. V. femoralis	
1. Vadvenor	2. V. poplitea	
1. Muskelvenor		
1. distala v iliaca externa		
1. Intraabdominella vener		

Kommentarer till tabellen

Ultraljudsundersökning: Patienten undersöks också i sidoläge eftersom yttre kompression kan simulera bäckentrombos.

Bäckentromboser diagnostiserade med ultraljud verifieras med MRI och övre begränsning bestäms. Det kan vara aktuellt med cavafilter vid cavatrombos. Diskutera med kärlkirurg och kärldiagnos på röntgen SU/S.

MRI innebär MR venografi i sidoläge med bl a MR-angiografisekvenser. Ingen intravenös kontrast ges. Undersökningen visar med hög säkerhet proximala tromboser särskilt iliaca-ventromboser

Flebografi: Underbens - muskelvenstromboser behandlas under graviditet, därför görs flebografi om utvidgad ultraljudsundersökning (hela benet) inte är konklusiv eller inte kan

utförs inom 24 timmar vid misstanke på underbenstrombos. Flebografins semi-invasiva karaktär, jodkontrasttillförsel och strålbekstrålning gör att den endast undantagsvis skall användas på gravida.

Lungemboli diagnostik vid graviditet

Diagnostiken bedrivs i den ordning som anges nedan;

UCG görs om möjligt som första undersökning vid cirkulatorisk påverkan och/eller misstanke stor lungemboli och kompletteras efter behov/möjlighet med nedanstående undersökningar

1. **Lungscintigrafi** (förstahandsalternativ om tillgängligt, och ej cirkulatoriskt påverkan) . Lungröntgen utförs vb. efter perfusionsscintigrafi i samråd med klinisk fysiolog.

Vid inkonklusiv lungscintigrafi (perfusion+ventilation) och negativa fynd vid ultraljud av benen eller annan lokalisering där VTE kan misstänkas görs kompletterande DTLA-multidetektor (datortomografi)

Kommentar:

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

2. **DT (multislice)** med lungemboliprotokoll, görs i förstahand: vid cirkulatorisk påverkan och/eller misstanke om stor lungemboli och om inte tillgång till lungscintigrafi t.ex. på jourtid.

3. **EKG, troponin-T, och blodgaser** tas för differentialdiagnos och planering av behandling.

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

Trombos i cerebrala vener (sinustrombos) vid graviditet

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

CTA (CT-angiografi med iv kontrast) eller MRI utan iv kontrast i samråd med neurolog och röntgenolog på SU/S.

Strålningsrisker för foster och moder med olika undersökningar

Det finns inga påvisade teratogena eller mutagena effekter av vare sig jod (röntgenkontrastmedel) eller gadoliniumkontrastmedel (MRT) men erfarenheterna är begränsade. Medel ur kategori B1 i FASS används.

Risk finns för påverkan på fostrets och moderns thyreoideafunktion vid jodkontrast.

Alla kvinnor som genomgått jodkontrastundersökning skall kontrollera TSH en månad efter undersökning (liten risk). Alla nyfödda barn till dessa mödrar kontrolleras avseende TSH.

Nedan ses tabell på stråldoser mot fostret. En stråldos på 0.7 mSv motsvarar bakgrundstrålning/år på fostret och nedre gränsen för när missbildningar kan uppstå har angivits till 50-150 mSv. Missbildningar kan drabba fostret v 2-8 (organogenes), avseende CNS kan missbildningar uppstå i vecka 8-25.

Undersökning	Effektiv dos	Fosterdos
	mSv	mSv
Lungscintigrafi		
Enbart perfusionsscint.	0.3	<0.1
Perfusion + ventilation	2.4	1
Lungröntgen	0.1	< 0.1
Lungarteriografi	6.6	< 0.1
DT thorax	7.5	< 0.1
DT thorax multislice lungemboli	2.5	< 0.1
DT ben gravid	0.8	< 0.1
Flebografi, unilateral (inkluderar bäckenet)	3.5	3
Colon	10	10
Urografi	4	3
Ländrygg	1.8	2.5
Bäckenmätning	0.5	0.5
Naturlig bakgrundsstrålning	1	0.7

Amning i samband med diagnostiska metoder

Amning kan fortsätta efter röntgenundersökning (oavsett om jod- eller gadoliniumkontrastmedel använts) eftersom försumbar mängd passerar till modersmjölken. Enbart om modern känner tveksamhet kan 24 h amningsuppehåll göras efter undersökning.

Vid *lungscintigrafi* används reducerad dos isotoper. *Uppehåll med amning* ska göras 12 timmar efter undersökningen. Enklast är att ge tillägg under denna tid och pumpa ur och kasta mjölken.

Behandling av VTE vid graviditet

VTE är tromber i benens och armarnas vener, lungemboli, trombosor i venösa sinus i hjärnan (t.ex. sinus sagittalis). och tromber i mag-tarmsystemets vener.

1. Akuta analyser

Före behandling tas följande prover och lämnas till lab **inom 1 timme**:

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 x 10⁹/L samt förlängd APTT måste antikoagulantibehandling individualiseras.

Obs! Att förlängd APTT kan förekomma vid lupus antikoagulans och är ett tecken på ökad trombosrisk istället för blödningsbenägenhet.

Trombofiliutredning vid graviditet

Om trombofiliutredning inte utförts tidigare tas blodprover före behandling. Utredning under graviditet är viktig eftersom trombofili kan innebära behov av specifik behandling av modern och av barnet i neonatalperioden.

Mobilisering och kompressionsstrumpa vid graviditet

Typ av VTE	Åtgärd
DVT nedre extremitet	Direkt mobilisering Kompressionsstrumpa klass I efter en månad klass II
DVT övre extremitet	Direkt mobilisering
Bäckenrombos	Direkt mobilisering Hög kompressionsstrumpa klass I efter en månad klass II
Cavatrombos	Sängläge första dygnet, därefter mobili- sering Höga kompressionsstrumpor klass I efter en månad klass II
Lungemboli opåverkad	Direkt mobilisering
Lungemboli med cirkulationspåverkan	Mobilisering efter hand, övervakning på IVA/ MIVA/CIVA

Antikoagulantibehandling vid graviditet

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

Vid ökad blödningsrisk eller vid VTE de sista 4 veckorna före BP 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

Waran/Warfarin eller andra AVK-läkemedel är kontraindicerade under graviditet med hänsyn till barnet, undantag är vid allergier mot heparin/heparinoider då fondaparinux (Arixtra) inte kan användas. Behandling i dessa fall sker i samråd med koagulationsspecialist.

DVT i nedre och övre extremiteter och bäckenvenor vid graviditet

Subkutan terapeutisk behandling

Fragmin 125 IE/kg kroppsvikt alt Innohep 100 enheter/kg var 12:e timme subkutant

Justering av tidpunkt för injektion till morgon- och kvällsdos.

Behandlingen följs med anti-Xa aktivitet, som bestäms i Na citrat blod (1 st blått rör).

Anti-Xa aktivitet analyseras alla dagar på Östra vid behov av akut analys.

Tidpunkt för kontroll Anti-Xa aktivitet, kIE/L	
	samma dag som Fragmin/Innohep startas
3 timmar efter injektion	0.6-1.0
	målvärden under terapeutisk behandling
före injektion	0.3-0.6
3 timmar efter injektion	0.6-1.0

Vid behov av dosjustering ökas eller minskas dosen med 2500 enheter Fragmin/Innohep per dygn. Ackumulationseffekt kan förekomma minst i en vecka. Anti-Xa aktivitet bestäms dagligen tills adekvat dosering och därefter före injektion 1 gång/vecka fram till högdosprofilax ges. Se nedan.

Terapeutisk behandling ges minst en månad. Symtom skall ha avklingat och vara betydligt mindre än vid insjuknandet om dosen skall sänkas och övergång till högdosprofilax se nedan. Vid misstanke på påbyggnad av tromb eller utebliven regress görs kontroll med ultraljud alternativt MRI.

Lungemboli, vena cava trombos eller DVT på ovanlig lokalisation eller ökad blödningsrisk vid graviditet

Heparininfusion och LMH subkutant vid graviditet

1. Bolusdos av Heparin 75-100 IE/kg kroppsvikt intravenöst följt av intravenös infusion av heparin. Kontroll av behandling med heparininfusion sker genom att APTT kontrolleras 6 timmar efter start av heparininfusionen och skall då vara 80-90 sekunder. Följ APTT var 4-6 timme tills adekvat heparineffekt uppnås. Justering av dropptakt, se bilaga . Viktigt att snabbt få adekvat antikoagulantiaeffekt för att undvika tillväxt av tromb och embolisering.

Heparininfusion och kontroller se Heparininfusion vid tromboembolism under graviditet” nedan.

2. Tidigast efter 2 dygn och om klar förbättring och ingen indikation för trombolys föreligger påbörjas Fragmin/ Innohep behandling sc enligt ovan. Heparindropp stängs av 2 timmar efter första subkutana injektionen av Fragmin/Innohep som ges på morgonen.

Informera alla patienter innan hemgång om blödningsrisk vid antikoagulantibehandling och ge halsbricka Fragmin eller Innohep!

Terapeutisk behandling ges minst en månad och om det då föreligger klar klinisk förbättring kan patienten behandlas enligt schemat för högdosprofylax nedan fram till partus. Om inte förbättring ges terapeutisk behandling till partus.

Högdosprofylax vid akut VTE under graviditet

Vid högdosprofylax halveras behandlingsdos av LMH och ges med 12 timmars intervall. Anpassa doseringen till engångssprutor. Fragmin/Innohep justeras med 2 500 enheter Fragmin alternativt Innohep per dygn vid behov. Anti Xa aktivitet eftersträvas 0.2 -0.3 enheter/ml före injektion och denna behandling behålls fram till partus.

Tidpunkt för kontroll Anti-XA aktivitet, kIE/L	
	målvärden under fortsatt behandling
	Initialt
före injektion	0.2-0.3
3 timmar efter injektion	< 0.45
	Vid adekvat anti Xa aktivitet
före injektion	0.2-0.3

Vid behov av dosjustering ökas eller minskas dosen med 2500 enheter Fragmin/Innohep/dygn se ovan. Kontroll 1 gång/vecka tills adekvat anti Xa aktivitet uppnåtts och därefter 1 gång/månad.

Sinustrombos behandlas i samråd med neurolog

Behandling av DVT med ovanliga lokaliseringer sker i samråd med koagulations-specialist .

Trombektomi vid graviditet

Vid DVT med vilovärk och tecken på arteriell cirkulationsstörning i extremitet (phlegmasia alba dolens) tag kontakt med kärlkirurg för konsult via SU:s 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 Actilyse (t-PA) handläggs alltid av van internmedicinsk kollega eller neurolog.

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

Handläggning av partus vid terapeutisk antikoagulantibehandling

Kontroll av APTT, TPK och PK(INR)

Individuell behandlingsplan skall finnas i Obstetrix.

Planerad förlossning

Om möjligt planerad förlossning med reduktion av LMH dos dagen före induktion alternativt byte till heparin.

Alt 1. **Fragmin/Innohep** sänks induktionsdagen till 2500 enheter var 8:e timme.

Alt 2. LMH sätts ut och iv **infusion med heparin** startas 12 timmar efter senaste injektion av LMH.

Kontroll av APTT och justering av heparindos till en APTT:s förlängning på 5-10 s . Detta innebär ungefär halv terapeutisk dos av heparin om inte ovanligt höga doser har krävts tidigare. Kontakta erfaren kollega på kliniken eller Koagulationscentrum.

Akut förlossning

Vid akut förlossning där inte terapeutiska doser av heparin/LMH har kunnat sänkas före etablerat värkarbete och förlossning, gäller i första hand endast expektans och upprepade kontroller av APTT respektive anti-Xa aktivitet med akutsvar. Tag om möjligt Rotem/TEG akut. 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. Se vidare "Protaminsulfat- Leo" ovan.

Kontraindikation för EDA/spinal anestesi.

Vid högdosprofylax eller normaldosprofylax med mer än 5 000 enheter Fragmin eller mer än 4500 enheter Innohep per dygn föreligger relativ kontraindikation för EDA/spinal.

På förlossningsdagens morgon skall anti-Xa aktivitet vara <0.05 E/ml plasma för att EDA/spinal skall ges. Fortsatt profylax efter anläggning av EDA/spinal individualiseras.

OBS! Tänk på alternativa smärtlindringsmetoder så att dessa patienter får adekvat hjälp. Vid starkt behov av EDA/spinal, individuell planering med minskad antikoagulantibehandling något - några dygn före planerad förlossning.

Åtgärder avseende barn vid partus

Vid hereditär eller misstänkt hereditär antitrombinbrist tas alltid prov för akut bestämning av antitrombin i navelsträngsblod. Vid konstaterad brist hos barnet ($AT < 30$ kIE/L), indikation för behandling med antitrombinkoncentrat. Risk för allvarlig trombotisering av barnet utan behandling. Neonatolog informeras före födelsen.

Vid **protein C eller protein S brist hos båda föräldrar** tas navelsträngsblod för bestämning av protein C respektive protein S. Neonatolog informeras före födelsen. Vid homozygot individ indikation för behandling med protein C koncentrat eller plasma och trombosprofylax. Svårt livshotande tillstånd inträffar utan behandling med utbredd trombotisering av små kärl hos det homozygota barnet, s.k. purpura fulminans.

Handläggning post partum av antikoagulantibehandlade mödrar

Antikoagulantibehandling ges individuellt och patienten sköts via spec-MVC till och med efterkontroll. Vanligen behålls **Fragmin/Innohep** de närmsta 3-4 veckorna efter partus för senare övergång till Waran/Warfarin via lokal AK-mottagning, där Waran/Warfarinbehandling kan handläggas på vanligt sätt.

Om patienten inte vill fortsätta med injektioner kan övergång göras till **Waran/Warfarin** 1-2 dagar efter partus om normalt postpartalt blödningsmönster. Fragmin/Innohep bibehålls

parallellt minst 5 dygn tills terapeutisk nivå av **PK(INR)**. Det tar längre tid och kan krävas högre doser för att nå terapeutisk nivå av warfarin jämfört med icke-gravida. För snabbt insättande av warfarin postpartum kan dock öka risken för blödningskomplikationer. Om patienten inte är färdigutredd och/eller Waran/Warfarinbehandlingen inte kan avslutas vid efterkontroll 12 veckor postpartum remitteras patienten till aktuell AK/ trombostmottagning.

Kontroll av antikoagulantiaeffekt postpartum

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

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

Amning

Heparin/LMH och Waran/Warfarin går inte över i modersmjölk i koncentrationer som medför påverkan på barnet varför amning kan ske på vanligt sätt. Neonatolog informeras om Waran/Warfarinbehandling startas eftersom PK(INR) kontroll ibland skall göras på prematura barn.

Behandlingslängd av VTE vid graviditet

Total behandlingstid är beroende av trombofiliutredning och resttillstånd efter VTE. Alla kvinnor behandlas minst 6 veckor postpartum.

Vid mer än 6 veckors antikoagulantibehandling post partum överväg Waran/Warfarin. I övrigt anger tabell nedan preliminär total behandlingstid.

Typ av VTE	Åtgärd
Vadtrombos Armvenstrombos	Minst 3-6 månader
Jugularstrombos Proximal trombos Bäckentrombos	Minst 6 mån-1 år
Cavatrombos	Minst 1 år
Lungemboli	6-12 mån
Cerebral VTE	Minst 1 år

Vid efterkontroll på Spec-MVC hos erfaren obstetriker genomgång av behandling av framtida graviditeter, antikonception och annan östrogenbehandling, risker för ny VTE och

risker för barnet. Patienter som inte behöver mer än 3 månaders behandling postpartum avslutas via special-MVC .

Vid större VTE görs uppföljning efter 6 månader respektive 1 års behandling på trombosmottagningarna vid respektive sjukhus om denna tidpunkt infaller efter 12 veckor postpartum. Förlängd behandling är indicerad vid kvarstående defekter på grund av trombrester och dessutom värderas eventuell diagnosticerad trombofili.

Åtgärder avseende barn till mödrar med trombos under graviditet

Trombofiler ärvs vanligen dominant autosomalt. Förutom antitrombin och i speciella fall protein C och protein S behöver inte någon utredning göras förrän strax före tonåren eller vid risk för trombos tex 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.

Vid akut behov av koagulationskonsult kontakta koagulationsjouren, Sahlgrenska sjukhuset via växeln, 031-342 10 00.

Trombosprofylax i samband med graviditet

Trombofiliutredning resulterar i positiva fynd hos patienter i 50-60 % med VTE vid graviditet och hos minst 30-40 % av patienter med VTE vid p-piller. Positiva fynd, trombofili, ökar risken för VTE under graviditet och kan medföra ökad risk för obstetriska komplikationer.

Utredning görs vid tidigare VTE eller vid hereditet för VTE (en förstags släkting, dvs. mor, far eller syskon med VTE oavsett ålder eller flera andrags släktingar med trombos före 60 års ålder). Före provtagning tag fram Remiss 3 klinisk kemi, koagulationsanalyser (www.sahlgrenska.se/klinkem klicka sedan på "remisser") och medföljande detaljerade provtagningsanvisningar.

Trombofiliutredning om gravid haft VTE tidigare

Ärftlig trombofili:

Antitrombin, protein C, fritt protein S, ärftlig APC-resistens (faktor V-mutation) och faktor II genotyp (protrombingen mutation).

Förvärvad trombofili:

APTT, lupus antikoagulans och Kardiolipin och 2 glykoprotein I- antikroppar.

Trombofiliutredning om gravid har hereditet för VTE

Ärftlig trombofili:

Antitrombin, protein C, fritt protein S, APC-resistens (faktor V-mutation), faktor II genotyp (protrombingenmutation)

Provtagning på barnafader:

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, SU/S. Om barnet ärver trombofilin i homozygot form dvs. får anlaget från båda föräldrarna, är risken stor att det svårt sjukt utan behandling omedelbart postpartum.

Kompressionsstrumpa vid graviditet

Alla gravida kvinnor med ökad trombosbenägenhet rekommenderas kompressionsstrumpor, ex Mabs akutstrumpa eller TED (AKLA) kompressionsstrumpa, klass I. Knästrumpor är oftast tillräckligt. Denna behandling startar så **tidigt som möjligt** under graviditeten och avslutas 12 veckor postpartum.

Indikation för farmakologisk trombosprofylax

Riskbedömning av tillstånd med ökad risk för insjuknande i VTE i samband med graviditet och puerperium görs enligt nedan. Summan av riskpoäng används för att bestämma indikation för och duration av trombosprofylax.

Riskbedömning av VTE risk under graviditet och puerperium

Tabell .1

1 poäng	2 poäng	3 poäng	≥ 4 poäng	Mycket hög risk
Heterozygot F V-mutation (= APC-resistens) utan VTE	Protein S-brist utan VTE	Homozygot APC-resistens utan VTE	Tidigare VTE	Antikoagulantibehandling omedelbart före aktuell graviditet
Heterozygot F II mutation utan VTE. Hereditet för VTE: def enl ovan	Protein C-brist utan VTE	Homozygot protrombingenmutation utan VTE	Lupus antikoagulans utan VTE	Lupus antikoagulans med VTE
BMI > 30 vid inskrivning	Immobilisering **	Dubbeltrombofili utan VTE	Kardiolipin/β ₂ GP ₁ - antikroppar utan VTE ***	Kardiolipin β ₂ Gp ₁ antikroppar utan VTE ***
Ålder > 40 år	Förvärvad antitrombinbrist		Ärftlig antitrombinbrist utan VTE	Ärftlig antitrombinbrist med VTE
Svår preeklampsi /eklampsi	<0.8kIE/L ****			Dubbeltrombofili med VTE
Inflammatorisk tarm-sjukdom				Upprepade VTE
Annan riskfaktor *				

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

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

*** Signifikant hög titer efter verifiering

**** Överväg och åtgärda om möjligt orsaken till stänkt antitrombinnivå (AT). Tag hänsyn till balansen i hemostasen. Profylax ges alltid med kompressions-strumpor och om AT <0.7 kIE/L bör oftast trombosprofylax med LMH ges. Behandling med plasma eller AT-koncentrat kan vara aktuellt. Diskutera med koagulationsspecialist

Trombosprofylax ges enligt tabell 2 nedan.

Vid enbart flera riskpoäng på 1p som ger totalt ≥4poäng görs individuell bedömning och ställningstagande till åtgärd i samråd med van obstetriker eller koagulationsspecialist.

Åtgärder med utgångspunkt från summan av kvinnans riskpoäng

Tabell 2.

Poängsumma	Åtgärder
1	Ingen åtgärd annat än kompressionsstrumpor och skärpt observans
2	Normaldosprofylax LMH Tillfällig risk immobilisering, dehydrering, längre resa, allvarlig infektion, kirurgi under graviditet eller postpartum minst 7 dygn
3	Normaldosprofylax LMH Start 4-6 timmar efter partus och minst 6 veckor postpartum
≥ 4	Vanligtvis Normaldosprofylax LMH Start direkt graviditeten är känd och minst 6 veckor postpartum
Individuell bedömning görs vid tidigare massiv VTE och vid resttillstånd	Högdosprofylax LMH Start direkt graviditeten är känd och minst 6 veckor postpartum
Specialtillstånd	
Hereditär antitrombinbrist	Högdosprofylax LMH plus antitrombinkoncentrat* vid komplikationer och partus, individuell behandlingsplan. Start före eller direkt graviditet är känd och minst 12 veckor postpartum
Lupus antikoagulans, Kardiolipin $\beta_2\text{Gp}_1$ antikroppar utan VTE	Normaldosprofylax LMH plus ASA 75 mg x1. Start före eller direkt graviditet är känd och minst 12 veckor postpartum
Lupus antikoagulans, Kardiolipin $\beta_2\text{Gp}_1$ antikroppar med VTE	Högdosprofylax LMH plus ASA 75 mg x1 Start före eller direkt graviditet är känd och minst 12 veckor postpartum
Pågående Waran/Warfarin behandling före graviditet	Högdosprofylax LMH. Övergång till LMH med eller utan ASA före graviditetsvecka 6. Övergång till Waran/Warfarin behandling efter initial LMH profylax i puerperiet. Behåll LMH vid ökad blödningsrisk.

OBS! Vid tidigt missfall/leg ab fortsätter trombosprofylax minst 2 veckor, och vid sent missfall (>16 veckor) minst 4 veckor.

Trombosprofylax med LMH vid graviditet

TPK, APTT och PK(INR) tas före start av all trombosprofylax. TPK även 2 veckor efter start av trombosprofylax, samt i graviditetsvecka 34.

Normaldosprofylaxen handläggs av hem-MVC om patienten inte har restssymtom efter tidigare komplicerad trombos och högdosprofylax ges via special/specialist-MVC.

Trombosprofylaxen journalförs och dosering anges vid varje tillfälle på MHV2.

Normaldos LMH trombosprofylax vid graviditet

Dosering

Kroppsvikt, kg (inskrivningsvikt)	Fragmin s.c. / Innohep s.c enheter/ 24 h	
< 50	2 500	2 500
50 – 90	5 000	4 500
> 90	7 500	2500+ 4 500

Trombosprofylax ges till kvinnor med vikt **50-90 kg** enligt ovan. Antikoagulantiaeffekt kontrolleras inte. Kvällsdos rekommenderas efter upplärning.

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. Ackumulering av LMH kan förekomma första veckorna av behandling.

Tidpunkt för kontroll	Önskad anti-Xa aktivitet, kIE/L
2 veckor efter start av trombosprofylax	
3 timmar efter injektion	0.20-0.45

Högdos LMH trombosprofylax vid graviditet

Initial dosering		
Aktuell kroppsvikt, kg	Fragmin enheter	Innohep enheter
Upp till 90 kg	2 500 + 5 000	2 500 + 4 500
Mer än 90 kg	5 000 x 2	4 500 x 2

Tidpunkt för kontroll	Önskad anti-Xa aktivitet, enheter/ml
	En vecka efter start av profylax
Före injektion på morgonen	0.1-0.2
3 timmar efter injektion	0.2-0.45
Fortsatta kontroller (om adekvat dos, varannan månad fram till v.32 och därefter varannan vecka fram till partus).	
endast före injektion på morgonen	0.1-0.2

Behandlingsplan som inkluderar önskvärda anti-Xa aktivitets nivåer skrivs vid första besök och dosering anges vid varje tillfälle på MHV2.

Vid behov av dosjustering minskas eller ökas dosen med 2 500 enheter/dygn, ny kontroll efter en vecka.

Övergång till LMH från Waran/Warfarin (eller andra AVK-medel)

Orala antikoagulantia byts till LMH senast graviditetsvecka 5 på grund av teratogen effekt av K-vitamin antagonister..

1. Kontroll av PK(INR) och Waran/Warfarin utsättes.
2. PK(INR) \leq 2.0 börja direkt med LMH enligt högdos profylax.
3. PK(INR) 2.1- 3.5 börja LMH efter 1 dygn enligt högdos profylax.
4. PK(INR) $>$ 3.5 börja LMH efter 2 dygn enligt högdos profylax.

Observera! Patienten ska ha normalt kostintag annars ges 5 mg Konaktion peroralt = 0.5 ml av den intravenösa lösningen för att påskynda sänkning av PK(INR) som följs dagligen till det är $<$ 1.5.

Kontroll av anti-Xa aktivitet andra behandlingsdygnet med LMH därefter enligt högdos-profylax schema.

Vid behandling med andra vit K antagonister än Waran/Warfarin kontaktas koagulations-centrum för planeringen. Halveringstider för dessa kan variera stort.

Handläggning av tromboprofylax vid partus

Kvinnor som har normaldosprofylax

(Högst 5 000 enheter Fragmin alternativt 4 500 enheter Innohep per dygn)

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

Vid spontant värkarbete reduceras Fragmin eller Innohep till 2 500 enheter subkutant var

Vid induktion av förlossningen ges sista Fragmindos 5 000 IE eller Innohep 4 500 enheter 24 timmar före induktion och därefter 2 500 enheter av Fragmin respektive Innohep subkutant var 12:e timme med uppehåll vid etablerat värkarbete och start 2 timmar postpartum vid okomplicerad förlossning (se spontant värkarbete).

Epidural/spinal anestesi (EDA) vid normaldosprofylax

APTT och PK(INR) normala.

TPK

$\geq 100 \times 10^9 /L$, ingen kontraindikation på grund av blödningsrisk.

80-100 $\times 10^9/L$ noggrann anamnes, upprepad provtagning inklusive APTT och PK(INR).

Ingen ökad risk utan ytterligare riskfaktorer.

$< 80 \times 10^9/L$ EDA är kontraindicerat.

Tidigast 10 timmar efter högst 5 000 enheter Fragmin eller Innohep 4 500 enheter subkutant. Tidigast 6 timmar efter 2 500 enheter Fragmin respektive 2500 enheter Innohep subkutant.

Samma tidsintervall gäller vid borttagande av kateter.

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

Kvinnor som har högdosprofylax eller terapeutisk behandling

(Mer än 5 000 enheter Fragmin respektive mer än 4 500 enheter Innohep per dygn.)

Provtagning vid partus se ovan.

Planeras med **individuell behandlingsplan**. Vid höga doser under graviditet kan reduktion av LMH vara indicerat något dygn före partus.

Kvinnor som har lågdos ASA enbart eller i kombination med LMH

1. utsätts graviditetsvecka 36 om ASA getts på enbart fetal indikation.
2. fortsätter över partus och postpartum vid maternell indikation ex APLA syndrom.

Provtagning vid partus se ovan.

Blödningskomplikation vid ASA behandlas med Cyklokapron 1-2 g långsamt iv. Om detta inte är tillräckligt ges Octostim enligt FASS. Det är också viktigt att samtidigt vara liberal med uterotonica efter partus.

Eventuellt kompletterat med T Cyklokapron (500 mg) 2 tabletter 3 ggr dagligen i ytter-

ligare 1-2 d.

Kontraindikation för EDA/spinal anestesi.

Vid högdosprofylax eller normaldosprofylax med mer än 5 000 enheter Fragmin per dygn eller kombinerad behandling med LMH och ASA föreligger relativ kontraindikation för EDA/spinal.

OBS! Tänk på alternativa smärtlindringsmetoder så att dessa patienter får adekvat hjälp. Vid starkt behov av EDA/spinal, individuell planering med minskad antikoagulantibehandling något - några dygn före och planerad förlossning.

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 nedan).

Akut sectio och ingen trombosprofylax under graviditeten

Alla ges trombosprofylax! Ge injektion sc i låret inte i bukväggen! Risken ökar annars för bukväggshematom.

Korttidsprofylax enligt normaldos schema under vårdtiden och om kvarstående riskfaktorer därefter övervägs långtidsbehandling minst 6 veckor postpartum.

Fragmin alternativt **Innohep** 2500 enheter ges subkutant 2 timmar postoperativt alternativt post EDA/spinal om inte blödningskomplikationer föreligger. Detta upprepas efter 12 timmar. Vid blödningskomplikationer start av trombosprofylax när blödningen varit under kontroll i minst 10-12 tim.

EDA-kateter tas bort tidigast 6 timmar efter injektion av Fragmin/Innohep 2500 enheter sc.

Dagen efter partus ges Fragmin 5 000 E alt Innohep 4500 enheter x 1 s c med start 12 timmar efter sista dos under partusdygnet. Vid vikt över 100 kg, kontroll av anti-Xa aktivitet 3 timmar efter injektion dag 2 postpartum. Anti Xa aktivitet skall då vara 0.2-0.45. Vid behov justering med ökning eller sänkning av dosen med 2500 enheter Fragmin/Innohep per dygn.

Elektiv sectio och ingen tidigare trombosprofylax under graviditeten

Kontroll av APTT, PK(INR) och TPK, om positiv blödningsanamnes eller ökad blödningsbenägenhet av annan anledning.

Elektiv sectio och ingen tidigare trombosprofylax under graviditeten

Kontroll av APTT, PK(INR) och TPK, om positiv blödningsanamnes eller ökad blödningsbenägenhet av annan anledning

Trombosprofylax ges efter beräkning av riskpoäng enligt ovan.

Ge injektion sc i låret inte i bukväggen! Risken ökar annars för bukväggshematom.

0 poäng = ingen profylax

1 poäng = korttidsprofylax under vårdtiden

≥ = 2 poäng = minst 7 dagar, och om kvarstående riskfaktorer därefter övervägs långtidsbehandling minst 6 veckor postpartum

I övrigt se under akut sectio.

Förlängd profylax till och med 6 veckor postpartum vid kvarstående riskfaktorer se riskbedömning ovan.

Akut sectio och pågående normaldos trombosprofylax under graviditet

(Högst 5 000 enheter Fragmin alternativt 4 500 enheter Innohep/dygn under graviditeten)

Kontroll av APTT, PK(INR) och TPK

Vid **akut sectio** i narkos ges Fragmin 2 500 IE alternativt Innohep 2 500 enheter subkutant 12 timmar efter sista injektion före partus. Om tidpunkten för nästa injektion inträffar vid tiden för sectio avvaktas med Fragmin/Innohep till 2 timmar efter operation alternativt post EDA/spinal. Denna upprepas sedan efter 12 timmar under partusdygnet.

Ge injektion sc i låret inte i bukväggen! Risken ökar annars för bukväggshematom.

Vid akut sectio kan EDA/spinal analgesi ges;

- Anti- Xa aktivitet < 0.05 E/ml
- tidigast 12 timmar efter 5 000 enheter Fragmin alternativt 4 500 enheter Innohep
- tidigast 6 timmar efter 2 500 enheter Fragmin alternativt 2 500 enheter Innohep.

OBS! Ny injektion av Fragmin ges tidigast 2 timmar efter anläggande av EDA eller spinal. EDA-kateter tas bort tidigast 6 timmar efter 2 500 enheter Fragmin subkutant.

Elektiv sectio och pågående normaldos trombosprofylax under graviditet

(Högst 5 000 enheter Fragmin alternativt 4 500 enheter Innohep/dygn under graviditeten)

Kontroll av APTT, PK(INR) och TPK

Vid elektivt sectio i narkos eller med EDA/spinal analgesi ges sista prepartala dos Fragmin alternativt Innohep dagen före sectio. Ge injektion sc i låret inte i bukväggen! Risken ökar annars för bukväggshematom.

Operationsdagen: Fragmin 2 500 enheter alternativt 2 500 enheter Innohep subkutant 2 timmar postoperativt alternativt post spinal/EDA. Detta upprepas efter 12 timmar under partusdygnet.

OBS! Ny injektion ges tidigast 2 timmar efter anläggande av EDA eller spinal. EDA-kateter tas tidigast 6 timmar efter Fragmin-/Innohepinjektion.

Akut sectio och pågående högdos trombosprofilax under graviditet

(Mer än 5 000 enheter Fragmin alternativt 4500 enheter Innohep/dygn)

Kontroll av APTT, PK(INR) och TPK

Vid **akut sectio i narkos** ges **Fragmin** alternativt **Innohep** 2 500 enheter subkutant tidigast 12 timmar efter senaste injektion. Om tidpunkten för injektion inträffar vid tiden för sectio avvaktas med Fragmin till 2 timmar postoperativt. Den upprepas sedan efter 12 timmar operationsdygnet.

Ge injektion sc i låret inte i bukväggen!

Elektiv sectio och pågående högdos trombosprofilax under graviditet

(Mer än 5 000 enheter Fragmin alternativt 4500 enheter Innohep/dygn)

Kontroll av APTT, PK(INR) och TPK

Vid **elektivt sectio i narkos** ges sista injektion av Fragmin/Innohep 12 timmar före sectio. Reduktion av kvällsdos kan vara indicerat vid höga doser under graviditet. Individuell planering.

Operationsdagen: Fragmin alternativt Innohep 2 500 enheter subkutant ges 2 timmar postoperativt. Ge injektion sc i låret inte i bukväggen!
Detta upprepas efter 12 timmar operationsdygnet.

Kontraindikation för EDA/spinal anestesi vid högdosprofilax!

Vid absolut behov av EDA/spinal anestesi, individuell planering före partus och dosjustering.

Dosreduktion är nödvändig någon – några dagar före partus. Längre halveringstid av LMH än vid kortare tids trombosprofilax. Anti-Xa aktivitet skall vara < 0.05 enheter/ml vid tidpunkt för EDA eller spinal. Postoperativ trombosprofilax individualiseras.

Handläggning av normaldosprofylax postpartum

Trombosprofylax påbörjas 12 timmar efter senaste injektion under partus. Fragmin 5000 E/ Innohep 4500 E ges subkutant från och med dag 1 var 24:e timme till full mobilisering, minst under vårdtiden.

Förlängd profylax till och med 6 veckor postpartum vid kvarstående riskfaktorer se riskbedömning ovan. Kompressionsstrumpor tom 12 veckor postpartum.

Handläggning av högdosprofylax postpartum

Individuell behandlingsplan görs före partus och skall finnas i Obstetrix. LMH minst 6 veckor postpartum och kompressionsstrumpor tom 12 veckor postpartum.

Amning

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

Blödningskomplikation vid antikoagulantibehandling under graviditet

Vid mindre blödningskomplikation kontrolleras TPK, APTT, PK(INR) och anti-Xa aktivitet och antitrombin. Fragmin/Innohepdos och tidpunkt för sista injektion och provtagning antecknas,

Vid större blödningskomplikation, akut remiss gyn. akuten om inte rutinultraljud har gjorts och till antenatalenheten/förlossningen efter rutinultraljud. Kontroller görs där enligt ovan.

Beroende på blödningens allvarlighetsgrad, minskas dosen med 2 500 IU/24 timmar, alternativt sätts Fragmin/Innohep ut helt. Transfusion av erytrocyter, plasma och andra blodkomponenter enligt gängse rutiner. Protaminsulfat är endast aktuellt vid överdosering av LMH, kontakta Koagulationsjouren, SU/S .

OBS! Trombosprofylax startas åter först när blödningen är under kontroll.

Heparininducerad trombocytopeni (HIT) vid graviditet

Tillstånd med oväntad sänkning av trombocytantal med > 50 % från utgångsvärdet hos patient som behandlas med heparin/LMH. Orsak är antikroppar av IgG- typ som binds till heparin och trombocytter och aktiverar trombocytterna. Stark misstanke föreligger om det inte finns annan förklaring till trombocytopenin eller patientens trombos bygger på sig. Diagno-

sen ställs med trombocyttaggregations test och HIT antikroppstest av ELISA typ, konsultera Koagulationscentrum. LMH/heparin utsätts omgående och ersätts med **Orgaran** alternativt fondaparinux (**Arixtra**).

Se också "HIT heparininducerad trombocytopeni" ovan.

Allergi mot LMH vid graviditet

Vanligast är kliande rodnad vid injektionsstället men anafylaxi kan förekomma. I första hand byts **Fragmin** mot **Innohep**.

Vid svårare allergi eller vid lindrig form där byte till Innohep inte hjälper byt till **Orgaran** eller fondaparinux (**Arixtra**).

Kontakta erfaren obstetriker eller koagulationscentrum SU/S.

Heparininfusion vid tromboembolism under graviditet

Gäller APTT reagens från STAGO som används på SU/S, SU/M, och SU/Ö.

Om lokalt APTT har övre referensvärde <40 sek skall lokal tabell användas

Doseringsschema för i.v. heparininfusion som styrs genom dosjusteringar enligt tabellen:
"Justering av heparindropp efter kontroll av APTT"

Kontroll av APTT görs före bolusdos och 4 timmar efter infusionsstart därefter justering av dropptakt och kontroll av APTT enligt nedan.

OBS! Tag alltid APTT i den arm som inte har heparindropp!

Bolusdoser(gäller hela graviditeten och postpartum);

75 E heparin/kg kroppsvikt, i.v. **Undantag**. Vid stark lungembolismistanke eller påvisad lungemboli ges 100 E/kg i.v, (max 10.000 E) . Bolusdosen ges i anslutning till start av heparininfusionen.

Startdosering för heparindropp första trimestern och postpartum

Heparininfusion (15 000 E heparin i 500 ml 0,9 % NaCl = 30 E heparin/ml) ges initialt med dropptakt så att beräknad dygnsdos blir **400 E** heparin/kg kroppsvikt. Patienter med vikt utan för vikt angiven i tabellen ges heparininfusion enligt närmsta viktklass.

Vikt vid inskrivning,kg	Dygnsdos, E	Dropptakt, ml/h
50-60	20000	28
61-70	24000	33
71-80	28 000	39
81-90	32 000	44
91-100	36 000	50

Fortsatt dosering enligt tabellen nedan efter kontroll av APTT

Startdosering för heparindropp andra och tredje trimestern

Heparininfusion (20 000 E heparin i 500 ml 0,9 % NaCl) ges initialt med dropptakt så att beräknad dygnsdos blir 500 E heparin/kg kroppsvikt. Patienter med vikt utan för vikt angiven i tabellen ges heparininfusion enligt närmsta viktklass.

Vikt vid inskrivning, kg	Dygnsdos, E	Dropptakt, ml/h
50-60	25 000	26
61-70	30 000	31
71-80	35 000	36
81-90	40 000	42
91-100	45 000	47

Fortsatt dosering enligt tabellen nedan hjälp av APTT bestämningar

Justering av heparindropp med hjälp av APTT

Varning denna tabell gäller enbart för APTT bestämt med det reagens från STAGO som används på c- lab SUI/S, SUIM, och SUIÖ.

Om lokalt APTT har övre referensvärde <40 sek skall lokal tabell användas

APTT	ÅTGÄRD
> 160	Kontrollera infusionsblandningen. Nytt prov. Stäng av droppet i 1 tim. (Behåll infusionen om första APTT efter droppstart). Sänk droppakten med 9 ml/tim i alla fall. Nytt prov efter 4 tim. Kontakta jouren.
141-160	Sänk droppakten med 9 ml/tim en gång. Nytt prov efter 6 tim. Kontakta jouren.
111-140	Sänk droppakten med 6 ml/tim en gång. Nytt prov efter 6 tim.
90-110	Sänk droppakten med 3 ml/tim en gång. Nytt prov efter 6 tim.
70-90	Oförändrad dropptakt. Om första kontroll tag nytt prov
50-69	Öka droppakten med 6 ml/tim en gång. Nytt prov efter 4 tim.

< 50	Ge 2 500 IE heparin i.v. samt öka dropptakten med 9 ml/tim en gång . Nytt prov efter 4 tim.

OBS! Om inte **terapeutisk effekt av heparin** dvs. APTT 70-90 s efter 3 provtagningar kontaktas jouren som tar ställning till kontakt med erfaren kollega eller koagulationscentrum, SU.

Förkortningar/ordförklaringar

ADP (hämmare)

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

AK

Antikoagulation - behandling med alla typer av antikoagulantia.

AVK

AntiVitamin- K behandling med antikoagulantia som hämmar K-vitamin metabolismen t.ex. Waran/Warfarin (Warfarin).

APTT

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

ASA

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

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.

E-GFR

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

HIT

Heparininducerad trombocytopeni

LMH

Lågmolekylärt heparin. Derivat av naturligt fullängdsheparin med kortare molekyllängd.

Hämmar faktor X och i viss utsträckning faktor II (trombin). Förutsätter att patienten har > 60 % av normal antitrombinnivå i blodet för full effekt.

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

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.

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

SSRI Selective Serotonin Reuptake Inhibitor – läkemedel mot depression och panikångest.

TPK

Trombocytantal.

VTE

Venöstromboembolism. Samlingsbegrepp för djup ventrombos och lungemboli

