

Venös tromboembolism och medel mot trombos

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

Inledning

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

Etiologi

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

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

Riskfaktorer för venös tromboembolism

Förvärvade

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

Medfödda

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

Patogenes

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

Naturalförloppet för trombosen kan vara a) spontan lysering, b) avstannad tillväxt med fibrotisering, inkorporering i venväggen och eventuellt rekanalisering, c) fortsatt tillväxt och/eller d) embolisering. Risk- en för det sistnämnda ökar ju mer proximalt trombosen når, medan spontan lys är vanligast vid isolerad vadvenstrombos. Asymtomatiska lungembolier ses vid screeningundersökning hos ca hälften av patienter med symptomgivande djup ventrombos.

Primärprofylax

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

Kompressionsstrumpor är den metod som ger lägst antal biverkningar men den profylaktiska effekten är låg om den inte kombineras med läkemedel. Lågmolekylärt heparin (LMH) är effektivare än ofraktionerat heparin för att förebygga lungembolier och används därför i hög utsträckning på Sveriges opererande kliniker. Vid allmänkirurgi är profylaxstart postoperativt en fördel pga lägre blödningsrisk. Vid ortopedisk kirurgi är start kvällen före eller 4–8 timmar efter operationen sannolikt likvärdigt.

Dextran (vanligtvis Dextran 70) ges till en betydande minoritet av patienterna i

Profylax mot venös tromboembolism

Primärprofylax

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

4–6 veckors sekundärprofylax

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

Sekundärprofylax under längre tid efter venös tromboembolism

- Se Terapirekommendationerna Duration av sekundärprofylax, s 262

samband med postoperativ profylax, och har likvärdig effekt med LMH som profylax mot lungemboli, men lägre effekt mot djup ventrombos vid ortopedisk kirurgi.

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

Vid stroke är risken med farmakologisk profylax mot venös tromboembolism större än nyttan, då den lägsta effektiva doseringen av lågmolekylärt eller ofraktionerat heparin leder till ökat antal intrakraniella blödningar. Vid hjärtinfarkt ges idag vanligen så pass omfattande koagulations- och trombocythämmande behandling för grundsjukdomen att profylax mot venös tromboembolism därutöver inte är indicerad, se kapitlet Ischemisk hjärtsjukdom, s 281. Vid allmänna internmedicinska sjukdomar med immobilisering är inte heller rutinmässig trombosprofylax indicerad annat än när ytterligare riskfaktorer föreligger, t ex tidigare trombos, östrogenbehandling, malignitet (1).

Symtom

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

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

Differentialdiagnoserna varierar från atelektas och pneumoni till hjärtsvikt och hjärtinfarkt.

Diagnostik

Symtom och fynd är ofta mycket ospecifika och kan inte ensamma användas för diagnostik. Dessa uppgifter har däremot, tillsammans med viktiga anamnestiska uppgifter om förekomst av aktiv cancer, kirurgi eller immobilisering de senaste veckorna, i kombination med enklare objektiva diagnostik, t ex D-dimerer, visats kunna reducera behovet av mer resurskrävande bildiagnostik vid misstanke på venös tromboembolism.

D-dimerer

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

Bildiagnostik

Ultraljud har ersatt flebografi för diagnostik av djup ventrombos i majoriteten av

alla fall. För bedömning av underbenets vener krävs stor erfarenhet av undersökaren, medan diagnostiken av en proximal ventrombos är enklare.

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

Spiraldataortomografi används oftare än lungskintigrafi för objektiv diagnostik av lungemboli. Fördelen med dataortomografi är en undersökning i stället för vanligen två (perfusions- och ventilationsskintigrafi), bättre överensstämmelse mellan olika bedömare och att metoden vanligen är tillgänglig dygnet runt. En negativ perfusionskintigrafi kräver ingen ventilationsundersökning och utesluter kliniskt betydelsefull lungemboli. Vid kronisk obstruktiv lungsjukdom är skintigrafi mycket svårbedömd.

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

Diagnostiska strategier

Eftersom uppemot 80% av alla patienter med misstänkt venös tromboembolism inte visar sig ha detta tillstånd vore det önskvärt att reducera den resurskrävande bildiagnostiken, framför allt de invasiva undersökningarna, för uteslutandet av en diagnos. Ett antal olika diagnostiska strategier har föreslagits och en del har även testats i praktiken.

Vid låg klinisk sannolikhet (se Tabell 1 och 2) och negativa D-dimerer krävs ingen ytterligare utredning. Om D-dimer-analys inte är tillgänglig eller användbar (graviditet, samtidigt annan sjukdom etc) används kombinationen låg klinisk sannolikhet och

Tabell 1. Diagnostik av djup ventrombos. Poängsystem enligt Wells för klinisk sannolikhetsbedömning av djup ventrombos.

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

Vid symtom från båda benen används det med mest symtom. > 2 poäng = hög sannolikhet, 1-2 poäng = måttlig sannolikhet, < 1 poäng = låg sannolikhet

negativt proximalt ultraljud eller negativ datortomografi av lungartärer/perfusions-skintigrafi för att utesluta djup ventrombos respektive lungemboli.

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

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

Malignitetsutredning

Sambandet mellan trombos och cancer är välkänt, och även om eponymen Trousseaus syndrom avser migrerande tromboflebit som

Tabell 2. Diagnostik av lungemboli. Poängsystem enligt Wells för klinisk sannolikhetsbedömning av lungemboli.

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

> 6 poäng = hög sannolikhet
2-6 poäng = medelhög sannolikhet
< 2 poäng = låg sannolikhet

första symtom på visceral cancer, förekommer djup ventrombos och lungembolier hos ca 20% av patienter med malignitet någon gång under sjukdomsförloppet. Patienter med tromboskomplikation har i allmänhet sämre prognos beträffande cancersjukdomen.

Dessvärre finns det inga evidens för att en allmän malignitetsutredning hos alla patienter med nydiagnostiserad venös tromboembolism skulle vara av värde. Det är däremot rimligt att bedriva malignitetsutredning när sannolikheten för sådan sjukdom är hög (se Faktaruta 3, s 256). Då symtom eller fynd som indikerar lokaliseringen för cancer saknas är datortomografi buk och bäcken (om möjligt även kombinerat med torax) den enskilda undersökning som ger störst utbyte. Malignitetsutredningen bedrivs med fördel inom primärvården.

Utredning beträffande trombofili

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

Vilka prover som ska ingå beror i viss mån på om man utreder inför beslut om behandlingens duration eller för genetisk information och riskförebyggande åtgärder

Indikationer för malignitetsutredning vid venös tromboembolism

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

Riktad utredning görs vid

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

hos släktingar. Det sistnämnda medför också etiska avvägningar mellan behovet att reducera en sjukdomsrisk gentemot skapandet av oro för ett insjuknande som kanske aldrig kommer att inträffa.

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

Utredning beträffande trombofili och i synnerhet bedömningen av den är betjänt av viss centralisering till mottagningar med specialkunskap. Det är viktigt att primärvård och berörd sjukhusklinik utformar lokala riktlinjer för hur man ska hantera det växande problemet med trombofiliutredningar. Exempel på en sådan riktlinje vid påvisad heterozygot faktor V-mutation finns i Faktaruta 5, s 257.

Trombofiliutredning vid venös tromboembolism

Vilka ska utredas? ^a

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

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

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

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

Akut behandling av venös tromboembolism

Behandlingsprinciperna framgår i Terapi-rekommendationerna, s 258.

Läkemedel för trombolys

Två substanser med trombolytisk effekt – streptokinas och rt-PA (alteplas), är godkända för behandling av venös tromboembolism. Streptokinas är en kroppsfremmande substans, som har antigena effekter i form av olika allergiska reaktioner, vilka kan hävas med febernedsättande medel (paracetamol) peroralt samt steroider (hydrokortison) och vätska intravenöst. Hög antikroppstiter mot streptokinas det närmaste halvåret efter behandling med detta medel eller efter en streptokockinfektion kan medföra att ingen trombolytisk effekt uppnås. Det kroppsegna t-PA ger inte allergiska reaktioner och upprepade behandling är fullt möjlig.

Blödning vid trombolys behandlas med erytrocytkoncentrat och färskplasma. Antidot är aprotinin (Trasylo), 100 000 KIE som långsam intravenös bolus följt av infusion med 300 000 KIE under 3–4 timmar, men läkemedlet är avregistrerat eftersom

Åtgärder vid påvisad heterozygot faktor V-mutation

Vid faktor V (Leiden)-mutation utan genomgången trombos ges följande råd:

- Att patienten aktivt rör på benen vid längre resor och flygresor samt undviker uttorkning
- Att undvika kombinerade p-piller och östrogenbehandling under fertil ålder
- Östrogenbehandling postmenopausalt (mindre risk) ska individualiseras
- Profylax bör diskuteras vid operation, benbrott, graviditet och långvarigt sängläge
- Vid sjukdom bör patienten berätta för läkaren om sin koagulationsrubbnig

Vid faktor V-mutation och genomgången trombos

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

den har kopplats till ökad mortalitet i samband med hjärtkirurgi. Möjlighet till licensförskrivning finns.

Behandling med trombolys

Målet med trombolytisk behandling är att snabbt eliminera trombosmassorna

- vid djup ventrombos innan klaffarna i benets vener tagit skada för att härmed undvika utveckling av posttrombotiskt syndrom *eller*
- vid lungemboli så att cirkulationen i lungkretsloppet normaliseras och härmed reducera mortaliteten.

I praktiken används denna behandling endast för en liten andel av patienterna pga att ovan nämnda fördelar inte kunnat påvisas vid begränsad trombosmassa och pga 2–3 gånger högre risk för allvarlig blödning (2,3).

Indikation för trombolys vid djup ventrombos beskrivs i Terapirekommendationerna, s 258. Noggrann anamnes krävs för att utesluta kontraindikationer. Trombolys vid malignitet medför en mycket hög blödningrisk.

Vid lungemboli är mortalitetsvinst med trombolys endast visad hos patienter med högerkammarsvikt och hemodynamisk påverkan (chock), men även vid enbart högerkammarsvikt hos patienter med nedsatt kardiopulmonell funktionsreserv av annan orsak reduceras troligen mortaliteten. Bäst

dokumenterad är behandling med alteplas, 10 mg som bolusdos intravenöst, följt av infusion med 90 mg under 2 timmar.

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

Läkemedel för akut antikoagulation

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

Biverkningar är blödningar, sällsynta anafylaktiska och andra allergiska reaktioner, lätt trombocytopeni utan klinisk betydelse samt mer ovanlig immunmedierad trombocytopeni (< 100 x 10⁹/L eller > 50% sänkning) med eller utan samtidig arteriell och/eller venös tromboembolism (heparin-inducerad trombocytopeni typ 2). Vid profylax eller behandling under lång tid finns risk för osteoporos, varför sedvanliga osteoporosförebyggande åtgärder bör övervägas i dessa fall. Aminotransferasstegring under heparinbehandling är vanlig, men utan klinisk relevans.

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

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

Vid överdosering eller blödning räcker det oftast att sätta ut heparin, pga kort halveringstid. I allvarligare fall ges antitoxen protamin. För att neutralisera 5 000 E heparin ges 50 mg protamin. Paradoxalt kan en för hög dos protamin förvärra blödningarna pga trombocyttaggregation, se

Terapirekommendationer – Behandling av venös tromboembolism		Rekommendationsgrad (4) ^a
Behandling av djup ventrombos		
Allmänt omhändertagande, se även s 259	<ul style="list-style-type: none"> • Stödstrumpa och mobilisering • Antiflogistika med kort halveringstid vid smärtor • När bensvullnaden normaliserats – pröva in strumpa med kompressionsgrad 2 (25–32 mm Hg), 2 års behandling 	1A
Initial behandling	<ul style="list-style-type: none"> • LMH subkutant 1 gång/dag tills INR $\geq 2,0$ i 1 dygn • Warfarinbehandling påbörjas samtidigt, doseras enligt INR 	1A 1C 1A
Trombolytisk behandling ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Streptokinas 250 000 IE som bolusdos intravenöst, därefter 100 000 IE/timme i 2–3 dygn 	2C
Sekundärprofylax	<ul style="list-style-type: none"> • Warfarin enligt individualiserad behandlingstid (Terapirekommendationerna, s 262) 	1A
Behandling av lungemboli		
Initial behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Ofraktionerat heparin 80 IE/kg kroppsvikt som intravenös bolusdos och 250 IE/kg kroppsvikt/12 timmar, styrt enligt APTT eller LMH subkutant 1 eller 2 gånger/dag tills INR $\geq 2,0$ i 1 dygn • Warfarinbehandling startas samtidigt och doseras enligt INR 	1A 1A 1C 1A
Trombolytisk behandling ^c	Alteplas 10 mg som bolusdos intravenöst och 90 mg som infusion/2 timmar	2B
Sekundärprofylax	Warfarin enligt individualiserad behandlingstid (Terapirekommendationerna, s 262)	1A

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

b. Indikation för trombolytisk är massiv trombotisering med hotad cirkulation, patient < 30–40 år, utbredd trombos och symtomduration < 1 vecka.

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

Överdoseringskapitlet i Fass. LMH neutraliseras endast delvis av protamin. Se även kapitlet Blödningstillstånd, s 277.

Pentasackariden fondaparinux är den minsta aktiva beståndsdel av heparin. Den tillverkas syntetiskt och är därför till skillnad från heparin en homogen produkt. Det är ett dyrare behandlingsalternativ som reserveras för speciella situationer (se s 259). Halveringstiden är 17 timmar och administrationen är subkutant 1 gång/dag. Elimineringen sker via njurarna.

Behandling med antikoagulantia

Majoriteten av patienterna med venös tromboembolism behandlas effektivt och säkert med någon form av heparin under

den initiala fasen, vanligen till dess att behandling med vitamin K-antagonister uppnått terapeutisk nivå. LMH är effektivare och säkrare än ofraktionerat heparin vid djup ventrombos (5). Tack vare god biotillgänglighet med subkutana injektioner och att dosjustering endast sker i förhållande till kroppsvikt (vid normal njurfunktion) krävs ingen monitorering av koagulationsparametrar och behandlingen kan ges polikliniskt, utom för det fåtal som av andra orsaker är i behov av sluten vård, se Faktaruta 6, s 259.

Behandling med LMH ges i fulldos (se Terapirekommendationerna) under 5–6 dygn, och till dess att terapeutiskt PK-värde uppnått i minst 1 dygn, om sekundärprofylax ska ges med warfarin (se nedan).

Terapirekommendationer – Dosering av lågmolekylära hepariner vid venös tromboembolism^a

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

a. Vid måttlig njurinsufficiens, se texten s 259, reduceras dosen med 25%.

Indikationer för sluten vård vid venös tromboembolism

Djup ventrombos

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

Lungemboli

(utöver vad som gäller för djup ventrombos)

- Lungemboli, där trombolys kan bli aktuell
 - Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) (6)
 - Ålder 1 p per år
 - Manligt kön 10 p
 - Cancer 30 p
 - Hjärtsvikt 10 p
 - Kronisk lungsjukdom 10 p
 - Mental påverkan 60 p
 - Systoliskt tryck < 100, 30 p
 - Puls > 110, 20 p
 - Andningsfrekvens > 30, 20 p
 - Temperatur < 36 °C, 20 p
 - Syremättnad < 90% 20 p
- PESI < 85 p: NPV (negativt prediktivt värde) för fatal lungemboli = 99%,
patienten kan behandlas i öppen vård

Vid måttlig njurinsufficiens (glomerulär filtration, GFR, 30–59 ml/min) (se kapitlet Njursjukdomar, s 449) reduceras LMH-dosen med 25% och prov för kontroll av anti-faktor Xa tas efter 2–3 dagar. Vid mer avancerad njurinsufficiens ges ofraktionerat heparin, liksom när övergång till trombolys kan bli aktuell eller vid hög blödningsrisk och då som infusion, som snabbt

Patient som tar acetylsalicylsyra (ASA) sedan tidigare och anti-koagulantia

Behåll ASA om indikationen är

- Hjärtinfarkt/instabil angina
 - Stent
 - Carotisstenos med TIA/stroke
- Men byt eventuellt till en högre dos ASA, 75 mg/dag

Avbryt ASA vid andra indikationer eller

- om patienten är ≥ 80 år
- om blödningstendens föreligger

kan stängas av och full reversering med protamin är möjlig. Doseringen av ofraktionerat heparin är 80 IE/kg kroppsvikt som intravenös bolusinjektion, följt av infusion med 250 IE/kg kroppsvikt/12 timmar och dosjustering för att förlänga APTT cirka 2–3 gånger normalvärdet.

Pentasackariden fondaparinux utgör ett alternativ till LMH. Speciellt lämpade patientgrupper är sådana med tidigare allergiska reaktioner mot hepariner eller heparininducerad trombocytopeni. Fondaparinux är lika effektivt och säkert som LMH vid djup ventrombos (7) och som heparininfusion vid lungemboli (8). Dosen är 7,5 mg subkutant 1 gång/dag, 5 mg vid vikt < 50 kg och 10 mg vid vikt > 100 kg.

Allmänt

omhändertagande under akutskedet

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

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

Vid uttalade inflammatoriska symtom, framför allt smärta i benet eller hållsmärtor, kan tillägg med kortverkande antiinflammatoriskt medel (t ex ibuprofen 400 mg 3 gånger/dag) ges under några dagar.

Sekundärprofylaktisk behandling

Läkemedel vid sekundärprofylax

Vitamin K-antagonister (anti-vitamin K [AVK]-medel) har sedan 60 år en etablerad plats i terapin för att förhindra recidiv av venös tromboembolism. Under senare år har även LMH (se ovan) börjat användas på denna indikation. Endast ett AVK-medel, warfarin, är godkänt i Sverige. Full effekt uppnås efter i genomsnitt 5 dygn, med stor individuell variation, och halveringstiden är ca 30 timmar. Underhållsdosen varierar mellan 1 och 15 mg för olika individer.

Vid allergiska eller andra biverkningar av icke-blödningstyp kan vita tabletter (Warfarin Orion) provas eller licens sökas för acenokumarol eller fenprokumon tabletter utan färgämne. Det stora antalet interaktioner mellan AVK-medel och andra läkemedel (se t ex informationskällan SFINX (Swedish Finnish Interaction X-referencing) på www.janusinfo.se) medför ofta betydande svårigheter att bibehålla en stabil antikoagulationseffekt och ökar därmed blödningens risk. Se avsnittet Blödningsskomplikationer, s 261. Övriga biverkningar av AVK-medel är sällsynta och utgörs av hudnekros, purpurtår, håravfall och allergiska hudreaktioner.

AVK-medel passerar placenta och kan vid behandling under vecka 6–12 orsaka embryopati med skelettala defekter, mental retardation och optikusatrofi. Under andra trimestern och i samband med förlossningen ökar risken att barnet drabbas av hjärnblödning. AVK-medel undviks därför under graviditet och ges endast på stark indikation om andra alternativ är ineffektiva.

Se även kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, s 483.

Sekundärprofylax med lågmolekylärt heparin

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

Vid behov av endast några veckors sekundärprofylax kan det vara fördelaktigt att fortsätta med LMH, som då ges i halverad dos efter de första 5–6 dyggen. Därmed undviker man den besvärliga inställningsfasen med warfarin. Se vidare Faktaruta 2, s 253.

Patienter med malignitet och tromboembolism har behov av sekundärprofylax under lång tid, men warfarinbehandling är ofta problematisk pga ett stort antal interaktioner med cytostatika, analgetika m m, svårberäknad absorption vid kräkningar och diarréer samt behov av dosjusteringar vid biopsier och andra invasiva ingrepp. Sekundärprofylax med LMH till dessa patienter är enkel och mer effektiv eller ger färre blödningar än warfarin (4), beroende på vilken dosregim som väljs. Den dosering med LMH som användes i den största studien (9) är fulldos i 28 dagar (se Terapiekommendationerna, s 259), följt av ca 75% under 5 månader. Behandling med LMH eller warfarin bör dock fortsätta så länge patienten har aktiv cancer. Vid normal njurfunktion behövs ingen monitorering av anti-faktor Xa.

Sekundärprofylax med warfarin

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

Härefter kontrolleras PK initialt 1 gång/vecka, vilket vid stabila INR-nivåer successivt kan drygas ut till 4 veckor. Datorstöd eller nomogram rekommenderas för såväl inställnings- som underhållsfasen för att förkorta inställningstiden respektive för att ge stabilare underhållsbehandling.

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

Behandlingsintensiteten med warfarin vid venös tromboembolism är PK-INR 2,0–3,0. Högre intensitet är nästan aldrig indicerad, utom möjligen vid recidiv trots terapeutiskt PK (se dock under avsnittet Malignitetsutredning, Faktaruta 3, s 256). Vid behov av lång tids sekundärprofylax har en sänkning av intensiteten till INR 1,5–2,0 studerats med förhoppning att blödningsrisken ska reduceras. Resultaten är inte helt entydiga, men detta kan vara ett alternativ för patienter som fått konventionell behandling under minst 6 månader och som inte har mycket hög risk för recidiv (malignitet, svår trombofiliirubning), eftersom intervallet mellan PK-kontrollerna då kan drygas ut till 2 månader vid stabila värden.

Behandlingsdurationen är mycket omdiskuterad och hänsyn bör tas till riskfaktorer för såväl recidiv som för blödningskomplikationer. I en studie identifierades fyra oberoende riskfaktorer för blödning – ålder > 65 år, tidigare gastrointestinal blödning, tidigare stroke samt 1 av 4 specifika samtida sjukdomstillstånd (nyligen genomgången hjärtinfarkt, njurinsufficiens, svår anemi vid utskrivningen eller diabetes mellitus) (10). Med 3 av dessa 4 riskfaktorer var den kumulativa incidensen av allvarlig blödning under 4 år 53%, vilket kan vara en rimlig anledning att förkorta behandlingsdurationen.

I Terapirekommendationerna, s 262, sammanfattas rekommendationer med utgångspunkt från riskfaktorer för trombosrecidiv. När behandling ges ”tills vidare” är det viktigt att göra en förnyad bedömning varje år,

Att tänka på vid AVK-behandling

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

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

I Faktaruta 8, redovisas en rad faktorer att tänka på vid AVK-behandling.

Blödningskomplikationer under behandling med warfarin

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

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

Vid högt INR och samtidig blödning kan patienten behöva sjukhusvård och behandling med protrombinkomplexkoncentrat, beroende på blödningens svårighetsgrad. Vid osäkerhet beträffande bedömningen tas kontakt med specialiserad mottagning eller med koagulationsjour. Se även kapitlet Blödningstillstånd, s 277, och Läkemedelsver-

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

a. Möjlig med undantag för protrombinmutationen.

kets Behandlingsrekommendation ”Profylax mot och reversering av blödning orsakad av anti-vitamin K (AVK)-läkemedel” (11).

Ingrepp på antikoagulerad patient

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

Vid ledpunktioner, biopsier av inre organ eller större kirurgi behöver INR-värdet sänkas till 1,5, vilket bör göras i samråd med specialiserad mottagning. Behandlingsråd för tandextraktioner ges i Faktaruta 9 och i kapitlet Munhållans sjukdomar, s 776.

Åtgärder vid lågt INR

I Faktaruta 10, s 263, redovisas åtgärder vid för lågt INR, dels hos patienter med hög trombosrisk, t ex hjärtklaffprotes, dels hos patienter med måttlig trombosrisk.

Östrogener och trombos

Östrogenerna i p-piller ökar risken för trombos 3-faldigt. Gestagenkomponen-

Tandextraktioner vid bibehållet terapeutiskt INR

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

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

ten i 3:e generationens p-piller (desogestrel, gestoden) ökar risken uppskattningsvis 1,7 gånger jämfört med 2:a generationens p-piller, sannolikt pga en mer uttalad antiandrogen effekt. Kvinnor med venös insufficiens och kraftig övervikt bör ordinerar antikonceptionsmedel utan östrogen (se även kapitlet Antikonception och aborter, s 520).

Risken för venös tromboembolism ökar 2–3 gånger av östrogenersättning mot klimakteriella besvär och det har i senare studier visats att även risken för hjärtinfarkt ökar, se även kapitlet Allmän gynekologi, s 506 (12). Vid elektiv kirurgi är det önsk-

Åtgärder vid för lågt INR

Patient med hög trombosrisk

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

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

Patient med normal trombosrisk

- Dosjustering för terapeutiskt INR inom 3–5 dagar

70

Riskfaktorer för tromboembolism under graviditet eller puerperium

- BMI > 28
- Rökning
- Tidigare venös tromboembolism
- Varicer
- Trombofili (speciellt antitrombinbrist)
- Kejsarsnitt
- Preeklampsi

77

vårt att all behandling som innehåller östrogen sätts ut 1 månad i förväg för att minska trombosrisken. Återinsättning kan ske 1 månad efter operationen. Hos patienter med konstaterad tromboembolism kan östrogenbehandlingen behållas så länge patienten är skyddad med antikoagulantia.

Kombinationen rökning och p-piller ger synergistisk riskökning för trombos.

Kvinnor som önskar p-piller men har en nära släkting med venös tromboembolism bör också erhålla antikonceptionsmedel utan östrogen. Det finns inte indikation för trombofiliutredning hos dessa, då ett negativt resultat inte utesluter trombofili och därmed inte ändrar ställningstagandet.

Graviditet och tromboembolism

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

Kompressionsstrumpor ska användas profylaktiskt vid ökad risk. Medikamentell profylax ges med LMH, men dosen beror på graden av trombosrisk och behöver dessutom höjas under graviditeten. Denna behandling bör skötas via specialistmödravården. Vid misstänkt djup ventrombos drivs diagnostiken i första hand med ultraljud – för bäckentrombos helst med magnetkamera. Lungemboli diagnostiseras med lungskintigrafi, datortomografi eller bilateralt ultraljud av benens vener. D-dimerer är inte användbart på gravida.

Behandling av tromboembolism bör initialt ges på sjukhus. I akutskedet används ofraktionerat heparin eller eventuellt LMH. För sekundärprofylax är LMH att föredra, pga mindre påverkan på akutfasproteiner

och signifikant lägre risk för osteoporos. Efter förlossningen är warfarin ett alternativ till LMH, då passagen till modersmjölken är försumbar (se även kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, s 483) (13).

Venös tromboembolism hos barn¹

Incidensen av venös tromboembolism är ca 0,7 per 100 000 barn och år, med en topp hos barn < 1 års ålder, för att sedan åter öka i tonåren. Till skillnad från vuxna påvisas hos barn nästan alltid en utlösande orsak. Hos 1/3 av fallen är trombosen associerad till en central venkateter (CVK) eller liknande och lokaliseringen är nästan lika ofta i övre som i nedre extremiteten. För diagnostik av venös tromboembolism är den huvudsakliga erfarenheten baserad på flebografi och lungskintigrafi.

Trombolytisk terapi kan ges vid lungembolism som är massiv eller inte svarar på heparin samt vid utbredd djup ventrombos. Förstahandsvalet är alteplas 0,5 mg/kg kroppsvikt/timme i 6 timmar. Vanligen ges heparin i samtidig infusion (20 IE/kg kroppsvikt/timme).

I övriga fall ges ofraktionerat heparin, bolusdos 75 IE/kg kroppsvikt, följt av infusion med 28 IE/kg kroppsvikt/timme för barn upp till 1 år och 20 IE/kg kroppsvikt/timme för äldre barn. Infusionen styrs efter APTT, som tas efter 4 timmar därefter dagligen och man eftersträvar ett värde 2–3 gånger övre normalgränsen. Vid tillfällig utlösande trombosorsak, som elimineras

1. Se även avsnittet om antikoagulantia-behandling i kapitlet Akutmedicin på vårdcentral och andra vårdenheter, s 37.

och med normalisering av status, är det inte nödvändigt med sekundärprofylax (14).

Bland lågmolekylära hepariner som är registrerade i Sverige finns nämnvärd pediatric dokumentation endast för enoxaparin. Behandlingsdosen är 1,5 eller 1,0 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme för barn under respektive över 2 månader. Se vidare s 37 om antikoagulantia till barn.

Tromboflebit

Ytlig trombos eller tromboflebit är framför allt av inflammatorisk natur, med sekundär trombosbildning. Tromboflebit kan uppstå i ett kärl, vars endotel retats av läkemedel eller bakterier, vid kirurgi (av varicer), spon-tant (i varicer) eller sekundärt till vissa sjukdomar (malignitet, Behçets syndrom eller morbus Bùrger) samt i ökad frekvens vid vissa trombofiler (brist på protein C eller protein S). Eftersom djup ventrombos i samma eller kontralaterala benet förekommer samtidigt hos 10–50% i olika patientmaterial där screeningundersökning gjorts, bör noggrant status utföras.

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

Nya antitrombotiska medel

En snabb utveckling av nya selektiva anti-koagulantia har pågått sedan ett decennium. Ett antal olika derivat av hirudin har studerats och några används i kliniken men måste ges parenteralt och ökad blödningsbenägenhet är ibland ett problem.

Ett flertal oralt tillgängliga selektiva hämmare av faktor Xa eller trombin är i avancerat skede av kliniska studier. Trombinhämmaren dabigatran¹ och Xa-hämmaren rivaroxaban registrerades nyligen för profylax av venös tromboembolisk sjukdom

hos patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled. Sammanlagt har mer än 30 000 patienter inkluderats i studierna med dabigatran och hittills har inga nya eller oväntade biverkningar rapporterats. Båda medlen har prissatts i nivå med LMH och med eliminerat behov av hjälp med injektioner är de kostnadseffektiva på profylaxindikationen.

Vid förmaksflimmer var dabigatran minst lika effektivt som warfarin men med färre hjärnblödningar (15,16). Vid venös tromboembolism var medlen lika effektiva men med färre totalt antal blödningar med dabigatran, som inte behövde monitoreras eller dosjusteras (17). Den enda biverkning som specifikt rapporterats för dabigatran är dyspepsi, som förekom hos 11,5% i förmaksflimmerstudien och hos 3,1% i venös trombosstudien (Number Needed to Harm [NNH] 18 respektive 42). I förmaksflimmerstudien sågs dessutom en gränsvärdessignifikant ökning av antalet hjärtinfarkter hos patienter med dabigatran (0,7% per år) jämfört med warfarin (0,5% per år), men mekanismen för dessa effekter är oklar. Dabigatran, som elimineras genom renal utsöndring, kan inte ges till patienter med svår njursvikt. Interaktion har påvisats med verapamil (samtidigt intag avråds). Vid dabigatranorsakad blödning kan eliminationen påskyndas med hemodialys och enligt preliminära studier även med aktivt kol men för närvarande saknas specifik antidot.

Sammantaget är dabigatran ett steg framåt i antikoagulantiabehandlingen. Dess plats i kliniken kommer att avgöras av kostnaden i förhållande till warfarin, där man även bör ta hänsyn till kostnader för monitorering. Det är för närvarande för tidigt att uttala sig om den förenklade behandlingen kommer att decentraliseras helt från antikoagulantiamottagningarna till primärvården. Se även kapitlet Cerebrovaskulära sjukdomar om dabigatran, s 367.

1. SBU publicerar en Alertrapport om dabigatran som strokeprofylax vid förmaksflimmer och Läkemedelsverket kommer ut med en monografi i samma ämne under våren 2011. En uppdatering av Socialstyrelsens strokeriktlinjer är också aktuell under 2011 (red. anmärkning).

Referenser

1. Bergqvist D, Eriksson B, Eriksson H, Nyman U, Ljungström K-G, Schulman S, et al. Socialstyrelsens riktlinjer för vård av blodpropp/venös tromboembolism 2004. Elanders Gotab, Stockholm, juli 2004, s 1–147. ISBN 91-7201-880-1.
2. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004;110:744–9.
3. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004: CD002783.
4. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:454S–545S.
5. van Dongen CJJ, van der Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004: CD001100.
6. Aujesky D, Perrier A, Roy PM, Stone RA, Cornuz J, Meyer G, et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med*. 2007;261:597–604.
7. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140:867–73.
8. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349:1695–702.
9. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:146–53.
10. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med*. 1998;105:91–9.
11. Profylax mot och reversering av blödning orsakad av anti-vitamin K (AVK)-läkemedel – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2006(17)1. www.lakemedelsverket.se
12. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lambert Q, Suckling JA. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005: CD004143.
13. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:844S–865S.
14. Monagle P, Chalmers E, Chan A, DeVeber G, Kirkham F, Massicotte P, Michelson AD. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:887S–968S.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
16. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975–83.
17. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342–52.

För vidare läsning

18. Gottsäter A, Svensson PJ, red. Klinisk handläggning av venös tromboembolism. Lund: Studentlitteratur AB. ISBN 91-44-05319-6.

Preparat¹

Antikoagulantia

Vitamin K-antagonister

Warfarin

- Waran** Nycomed, tabletter 2,5 mg
- Warfarin APL**, kapslar 0,3 mg, 0,5 mg
- Warfarin Orion** Orion Pharma, tabletter 2,5 mg

Acenokumarol

- Sintrom**, tabletter 1 mg, 4 mg (licensvara)

Fenprocoumon

- Marcoumar**, tabletter 3 mg (licensvara)

Heparingruppen

Dalteparin

- Fragmin** Pfizer, injektionsvätska i förfylld spruta 2 500, 5 000, 7 500, 10 000, 12 500, 15 000 och 18 000 IE, injektionsvätska 2 500, 10 000 IE/ml

- Fragmin (med konserveringsmedel)** Pfizer, injektionsvätska med konserveringsmedel 10 000 IE/ml, 25 000 IE/ml

Danaparoid

- Orgaran** MSD, injektionsvätska 1 250 anti-Xa E/ml

Enoxaparin

- Klexane** sanofi-aventis, injektionsvätska, förfylld spruta 100 mg/ml, 150 mg/ml

- Klexane (med konserveringsmedel)** sanofi-aventis, injektionsvätska 100 mg/ml

Heparin

- Heparin LEO** Leo Pharma, injektionsvätska 100 IE/ml, 5 000 IE/ml, 25 000 IE/ml

Tinzaparin

- Innohep** Leo Pharma, injektionsvätska 10 000 anti-Xa IE/ml, 20 000 anti-Xa IE/ml, injektionsvätska förfylld spruta 10 000 anti-Xa IE/ml, 20 000 anti-Xa IE/ml, 2 500 anti-Xa IE, 3 500 anti-Xa IE, 4 500 anti-Xa IE, 10 000 anti-Xa IE, 14 000 anti-Xa IE, 18 000 anti-Xa IE, 20 000 anti-Xa IE

Utvärtes medel med heparin

Heparin och heparinoida substanser

- Hirudoid** STADapharm, kräm

Trombolytiska medel

Alteplas (rt-PA)

- Actilyse** Boehringer Ingelheim, pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska 10 mg, 20 mg, 50 mg

Streptokinas

- Streptase** CSL Behring, pulver till koncentrat till infusionsvätska 1 500 000 IE

1. Aktuell information om parallellimporterade läkemedel och generika kan fås via apotek. För information om miljömärkning, se kapitlet Läkemedel i miljön, s 1182, samt www.janusinfo.org

Övriga antitrombotiska medel

Argatroban

- Novastan** Swedish Orphan Biovitrum, koncentrat till infusionsvätska 100 mg/ml

Lepirudin

- Refludan** Celgene, pulver till injektions-/infusionslösning 50 mg

Dabigatran

- Pradaxa** Boehringer Ingelheim, kapslar 75 mg, 110 mg

Fondaparinux

- Arixtra** GlaxoSmithKline, injektionsvätska i förfylld spruta 1,5 mg/0,3 ml, 2,5 mg/0,5 ml, 7,5 mg/0,6 ml

Rivaroxaban

- Xarelto** Bayer, tabletter 10 mg

Dextran 1

- Promiten** Meda, injektionsvätska 150 mg/ml

Dextran 40

- Rheomacrodex 100 mg/ml med natriumklorid** Meda, infusionsvätska

Dextran 70

- Macrodex 60 mg/ml med natriumklorid** Meda, infusionsvätska

Övriga medel

Aprotinin

- Trasylol** Bayer HealthCare, injektions- och infusionsvätska 10 000 KIE/ml, licenspreparat

Fytomenadion (vitamin K)

- Konakion Novum** Roche, injektionsvätska 10 mg/ml

Protrombinkomplekxkoncentrat (II, VII, IX, X)

- Ocplex** Octapharma, pulver och vätska till injektionsvätska 500 IE

- Confidex** CSL Behring, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE

Protamin (se Överdoseringsavsnittet i Fass)

- Protaminsulfat** LEO Pharma LEO Pharma, injektions-/infusionsvätska 1 400 antiheparin IE/ml

Tranexamsyra

- Cyklokapron** Meda, brustabletter 1 g
- Cyklokapron** Pfizer, injektionsvätska 100 mg/ml
- Tranexamsyra APL** APL, oral lösning 100 mg/ml