

Akut internmedicin – Behandlingsprogram 2010

TROMBOEMBOLISM – VENÖS

Lungemboli	2
Portavenstrombos – akut	5
Tromboflebit	6
Profylaktisk antikoagulantibehandling av medicinska patienter	7
Djup ventrombos i ben eller arm.....	7

Redaktion:
Johan Hulting
Inger Gretzer Qvick
Ulf Ludwigs
Stefan Sjöberg

Stockholms läns landsting

TROMBEMOBOLISM - VENÖS

LUNGEMBOLI

(Uppdaterat 2011-05-30)

ICD-koder: Med akut cor pulmonale I26.0; utan akut cor pulmonale I26.9

Allmänt

Incidens av lungemboli och DVT är 0,5 respektive 1,0/1000 invånare/år. DVT och lungemboli är samma sjukdomstillstånd. De hemodynamiska konsekvenserna är direkt relaterade till storlek, antal embolier och tidigare hjärt-lungstatus. Lunginfarkt är relativt sällsynt. Obehandlad lungemboli innebär hög risk för recidiv. Antikoagulantia minskar mortaliteten vid lungemboli med minst 75 %. Mortaliteten vid icke-massiv emboli bestäms av bakomliggande andra sjukdomar som malignitet och hjärtsjukdom. Diagnosen baseras på en sammanvägning av riskfaktorer, klinisk sannolikhet och undersökningsresultat.

Riskfaktorer för venös tromboembolisk sjukdom är bl a tidigare trombos, nyligen genomgången kirurgiskt ingrepp, trauma, övervikt eller immobilisering (gips). P-piller, östrogenbehandling, graviditet, infektioner, systemsjukdom, malignitet, cytostatikabehandling. Risken ökar med stigande ålder.

Klinisk bild

Kliniska tecken på djup ventrombos saknas i regel.

Symtom vid lungemboli med hemodynamisk påverkan: Plötslig svår andnöd ofta tillsammans med yrsel eller svimning. Takykardi eller takypné i vila med eller utan hypotension. Ofta hypoxemi och tecken på lätt hyperventilation (PaCO₂ sänkt).

Intensivvårdsindikation: Misstanke på stor emboli med instabil hemodynamik (syst blodtryck <100 mmHg, puls>blodtryck, blodtrycksfall >50 mmHg, stegrat troponin i kombination med svår dyspné). Uttalad andningspåverkan. Snabb utredning och behandling. Inj Heparin 10000 E iv ges på akuten före transport till IVA.

Symtom vid lungemboli utan hemodynamisk påverkan: Ofta diffusa symtom. Andfåddhet, eventuellt med takykardi, lätt ökad andningsfrekvens och nedsatt fysisk kondition, som uppkommit till synes omotiverat akut eller relativt akut. Pleuritmärta, obehag i bröstet, feber och blodhosta förekommer men är inte specifikt. Ospezifika thoraxsmärtor hos yngre individer talar emot lungemboli.

Utredning

Lungemboli med hemodynamisk påverkan (massiv lungemboli): Akut DT thorax. I urakut situation kan omedelbar ekokardiografi ge vägledning. Övriga undersökningar, se nedan.

Lungemboli utan hemodynamisk påverkan: EKG, troponin, blodstatus, P-Kreatinin, PK och APTT och vikt.

Bilddiagnostik: DT thorax är förstahandsmetod. DT har sämre känslighet (sensitivitet) för mindre och distala embolier. Lungscintigrafi eller ultraljud-duplex (kliniska trombostecken) överväges vid kontraindikation mot intravenösa kontrastmedel.

Svag lungembolismisstanke: D-dimer, eventuellt CRP, lungröntgen, EKG.

Lågt Wells score (se nedan) och ett normalt D-dimer taget med känslig metod hos opåverkad patient utan tecken på infektion eller annan inflammations-sjukdom utesluter lungemboli med

stor sannolikhet om anamnesen är högst 1 vecka.

Wells score

Poängbaserat diagnostikstöd för att prediktera sannolikhet för lungemboli före ytterligare test.

Wells score vid lungemboli – kliniskt fynd eller symtom

Lungemboli lika eller mer sannolik än andra diagnoser	3 p
Tecken på djup ventrombos (svullnad och ömhet)	3 p
Immobilisering ≥ 3 dagar eller nyligen genomgången kirurgi (<4 veckor)	1,5 p
Takykardi (puls >100)	1,5 p
Tidigare objektivt verifierad DVT eller lungemboli	1,5 p
Hemoptys	1 p
Malignitet	1 p

Sannolikhet för lungemboli: Hög >4 poäng, lägre ≤ 4 poäng.

Behandling

Alla patienter med sannolik emboli eller skälig misstanke.

1. Alltid inläggning och behandling med lågmolekylärt heparin i första hand.
2. Om hypoxemi ge oxygen via näskateter. Eftersträva syremättnad över 90%.
3. Vid graviditet diskutera med obstetiker.

Lungemboli med hemodynamisk påverkan - trombolytisk behandling

Indikation. Överväg trombolys vid (alla fyra punkter skall uppfyllas)

- Anamnes <14 dagar
- Säkerställd diagnos
- Allvarlig hemodynamisk påverkan (systoliskt blodtryck <100 mmHg eller blodtrycksfall >50 mmHg)
- Inga kontraindikationer, se nedan.

Ekokardiografi visar högerkammerbelastning och/eller pulmonell hypertension. DT thorax visar stor(a) emboli(er). Uppfyller patienten inte alla punkter ovan ges LMH eller ofraktionerat heparin enligt nedan.

- Om patientens tillstånd försämras under pågående behandling med LMH eller ofraktionerat heparin kan man överväga trombolys.

Kontraindikationer för trombolys: Pågående blödning, aktivt ulcus, tidigare stroke eller intrakraniell/intraspinal process, nyligen genomgången kirurgi (<10 dagar), förlossning, större trauma eller blödning. Relativa kontraindikationer är svår hypertension, hemostasrubbingar, graviditet. Fördelar och risker med behandling får emellertid vägas för varje enskilt fall.

Trombolytiskt medel: Inj alteplase (Actilyse) 10 mg iv som bolus, följt av inf Actilyse 90 mg under 2 tim. Ålder >75 år, låg kroppsvikt, kvinnligt kön motiverar 10-20 % minskad infusionsdos.

Påverkad patient med chockbild: Överväg inf Actilyse 0,6 mg/kg (max 50 mg) iv under 10 min eventuellt följt av inf Actilyse 50 mg under 60 min.

Pågående heparininfusion stängs av när trombolysbehandling påbörjas. Heparininfusion utan bolusdos påbörjas 1 timme efter avslutad trombolys. APTT kontrolleras efter 6 tim och heparindosen regleras så att APTT= 70-110 s ("APT Automate").

Kirurgisk embolektomi

Vid kontraindikation mot trombolys eller fortsatt instabil hemodynamik trots hemolysbehandling kan kirurgisk embolektomi vara ett alternativ. Diskutera med bakjour och thoraxkirurg.

Lungemboli utan hemodynamisk påverkan

Lågmolekylärt heparin (LMH) så snart som möjligt efter säkerställd diagnos. Ge inj Heparin 5000-10000 E iv som bolus före undersökning. **Behandling:** Inj dalteparin (Fragmin) alternativt inj tinzaparin (Innohep) se tabeller nedan.

Vid måttlig njurinsufficiens med GFR 30-50 ml/min minskas dosen dalteparin (Fragmin) med 25 %.

Vid avancerad njurinsufficiens med GFR 20-30 ml/min rekommenderas dosminskning 25 % för tinzaparin (Innohep) samt dosminskning 50 % för dalteparin (Fragmin).

Vid GFR <20 ml/min rekommenderas heparininfusion med reducerad startdos. Alternativt ytterligare reducerad dos tinzaparin med kontroll anti-Xa aktivitet (målvärde 0,5-1,0 E/ml). GFR i ml/min skattas enligt formeln: $k (140 - \text{ålder}) \times \text{vikt}(\text{kg}) / \text{P-Kreatinin}$ där $k = 1,0$ för kvinnor och $1,2$ för män.

Vid trombocytopeni med TPK 50-100 rekommenderas 25 % lägre dos av samtliga LMH, vid TPK 20-50 dosminskning med 50 %. Vid TPK <20 eller osäkerhet diskutera med koagulationsexpert.

Parallellt med LMH startas Waranbehandling, i regel först på vårdavdelning, se nedan.

Dosering av tinzaparin (Innohep), 20 000 E/ml, 175 E/kg och dygn. Vid vikt >110 kg ges två doser per dygn. Dosminskning vid njurinsufficiens och trombocytopen, se ovan.

Vikt (kg)	Dos per dygn	Endosspruta 20000 E/ml
40-69	10 000 E	0,5 ml
70-89	14.000 E	0,7 ml
90-110	18 000 E	0,9 ml
111-125	20 000 E	0,5 ml + 0,5 ml
126-150	24 000 E	0,5 ml + 0,7 ml

Dosering av dalteparin (Fragmin), 25 000 E/ml, 200 E/kg och dygn. Max. dos av Fragmin är 0,72 ml (18 000 E) sc per dygn. Injektion ges vanligen 1 gång per dygn. Dosminskning vid njurinsufficiens och trombocytopen, se ovan.

Vikt (kg)	Dos per dygn	Endosspruta 25000 E/ml
46-56	10 000 E	0,4 ml
57-68	12 500 E	0,5 ml
69-82	15 000 E	0,6 ml
> 83	18 000 E	0,72 ml

Heparininfusion i stället för LMH ges vid: Kraftigt nedsatt njurfunktion (se ovan), uttalad övervikt (BMI över 32) eller ökad blödningsrisk (t ex TPK $<85 \times 10^9/l$, blödning inom sista två veckorna eller nedsatt leverfunktion, PK $>1,3$).

Heparininfusion

Bolusdos: Inj Heparin 5000 E /ml, 1 ml iv.

Ge ny bolusdos före infusionen om injektion skett mer än 3 tim före start av infusion.

Infusionslösning: Sätt 5 ml Heparin (5000 E/ml) till 245 ml Natriumklorid, 9 mg/ml. Lösningens koncentration= 100 E heparin/ml.

Startdos heparin (maxdos 45 000 E/dygn)

Vid ålder <70 år, 450 E/kg/dygn.

Vid ålder ≥ 70 år, 350 E/kg/dygn.

Vid ålder <70 år och lever-, njurinsufficiens eller TPK <85 : 300 E/kg/dygn.

Vid ålder ≥ 70 år och lever-, njurinsufficiens eller TPK <85 : 200 E/kg/dygn.

Njurinsufficiens definieras som beräknad klearance <20 ml/min.

En frisk person 50 år, vikt 80 kg skall erhålla 80×450 E/dygn= 36000 E/dygn, eller $36000/24= 1500$ E/tim, vilket motsvarar $1500/100= 15$ ml/tim av lösningen ovan.

Första kontroll av APTT bör göras efter ca 6 timmar, och därefter en gång/dygn (kl 07.00) och 6 timmar efter eventuell dosändring. Heparinbehandlingen pågår 5 dygn och tills PK är terapeutiskt.

Dosjustering (*rekommendationen baseras på APTT-bestämning med "APT Automate", andra metoder med andra referensintervall förekommer*):

APTT <70 s öka heparindosen med 2 ml/ h= 2400 E /12 h

APTT 71-170 s oförändrad dos

APTT 171-300 s minska dosen med 2 ml/ h= 2400 E /12 h

APTT >300 s stäng av 1 timme och minska sedan infusions-hastigheten med 4 ml/h= 4800 E/12 h

Waranbehandling vid lungemboli

Waran-behandling startas när diagnosen är klar, efter eventuell trombolytisk behandling eller när kirurgi inte är aktuell. LMH eller heparin bör pågå under minst 5 dygn och tills terapeutisk PK-nivå med Waran erhållits (PK 2,0-3,0).

Graviditet

D-dimer stiger ofta vid graviditet men kan användas vid svag misstanke för att utesluta lungemboli. DT torax i första hand för att fastställa diagnos. Heparin ges före undersökningen vid skälig misstanke. Vid säkerställd diagnos ges heparininfusion. Waran är kontraindicerat. Diskutera med gynekolog vb.

Portavenstrombos – akut

ICD-kod: I81.9

Definition

Trombotisk ocklusion av extrahepatiska portavener. Trombotiseringen kan vara begränsad till v porta eller omfatta v mesenterica superior och v lienalis. I vissa fall ses diffus trombotisering av hela splanchnikusområdet. Kollateralbildning av varierande omfattning förekommer. Gränsen mellan akut och kronisk portavenstrombos är flytande. Ofta anges dock symtomdebut inom en 60 dagarsperiod som förenlig med akut trombos.

Orsaker

En fjärdel har bakomliggande levercirrhos. Andra underliggande orsaker är bukkirugi (30 %), sjukdomar i pancreas/gallvägar (14 %), sjukdomsprocesser i gastrointestinalkanalerna (9 %). Etiologiskt torde även infektion (lokal eller systemisk) samt direkt påverkan på v porta med stas och hyperkoagulabilitet spela stor roll. Hos ca 30 % kan ingen bakomliggande orsak påvisas och i dessa fall kan andra orsaker till hyperkoagulabilitet misstänkas (genetiska faktorer, malignitet).

Klinisk bild

Akut trombos ger, utöver symtom från eventuell bakomliggande sjukdom, vanligen buksmärter, illamående och feber. Ascites kan förekomma, liksom ikterus. Peritonit föreligger vanligen ej.

Blödning från esofagusvaricer är den vanligaste manifestationen av kronisk trombotisering (50-70 % av alla fall med kronisk trombos). Splenomegali ses i hög frekvens och kan vara associerad till tecken på hypersplenism (anemi, trombocytopeni, leukopeni).

Utredning

Blodprover: Blod-, elektrolyt- och leverstatus. CRP. Albumin.

Vanligen är leverprover inklusive PK normala eller endast lätt påverkade. Hypoalbuminemi förekommer. Förhöjda inflammationsparameterer noteras vid flebit.

Bilddiagnostiskt görs ultraljud buk, DT buk eller MR. Portografi är fortfarande referensmetod då övriga undersökningar är inkonklusiva.

Gastroskopi bör utföras med varixfrågeställning.

Koagulationsutredning utförs vid misstanke om koagulopati.

Behandling

Antikoagulantia i form av lågmolekyärt heparin sc i behandlingsdos eventuellt följt av warfarin po är indicerat vid symtomgivande akut portavenstrombos. Waran är kontraindicerat vid svår leversjukdom. Dosering och behandlingstider har dock ej närmare studerats vid denna indikation. Tre till sex månaders antikoagulantibehandling brukar rekommenderas.

Tromboflebit

ICD-kod: Tromboflebit i nedre extremiteterna I80.0

Vid utbredd tromboflebit utan synliga varicer bör djup ventrombos alltid misstänkas. Den ytliga tromboflebiten kan vara ett delfenomen i en mera utbredd trombotisering.

Behandling

Heparinoidsalvor (Hirudoid) kan ge viss symtomlindring, eventuellt NSAID.

LMH i behandlingsdos vid utbredd eller migrerande tromboflebit i benen som går upp mot lumsken som symptomatisk behandling och tromboemboliprofylax under 5-14 dagar. Vid recidiverande besvär eventuellt följt av warfarin eller halv dos LMH under 1-2 månader.

Profylaktisk antikoagulantibehandling av medicinska patienter

Bakgrund

Sjukhusvårdade patienter med akuta invärtesmedicinska tillstånd löper stor risk att utveckla venös tromboembolisk sjukdom. I kontrollerade undersökningar har visats att profylax mot venös tromboembolism med lågmolekylärt heparin minskar risken för venös blodproppsbildning hos dessa patienter.

Profylax bör ges till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade på grund av akut sjukdomstillstånd som till exempel

- hjärtinsufficiens
- andningsinsufficiens
- allvarlig infektion
- aktiv cancersjukdom
- nefrotiskt syndrom
- inflammatorisk tarmsjukdom
- hyperosmolär diabetiskris
- postoperativt tillstånd
- individuella riskfaktorer som tidigare venös tromboembolism eller känd trombofili

För dessa patienter kan profylaktisk behandling reducera risken för venös tromboembolism. Hög ålder och sängläge på grund av annan akut sjukdom utgör ej indikation för profylax.

Behandling

Lågmolekylärt heparin, inj dalteparin (Fragmin) 5000 E x 1 sc eller inj tinzaparin (Innohep) 4500 E x 1 sc tills patienten är fullt mobiliserad eller högst 14 dagar. Halverad dos rekommenderas till patienter med njurinsufficiens (GFR <30 ml/min) eller vikt <45 kg.

Djup ventrombos i ben eller arm

(Uppdaterat 2011-05-30)

ICD-koder: DVT i nedre extremiteterna I80.2; DVT i v femoralis I80.1; Armtrombos I80.8

Utredning

Diagnostiska undersökningar vid bentrombos: Ultraljud-doppler ("Duplex") eller flebografi beroende på tillgänglighet. Om kliniken talar för trombos men undersökningsresultaten talar emot detta så kan patienten läggas in eller återkomma för ny bedömning nästföljande dag. Trombosbehandling ges i dessa fall efter klinisk bedömning. Låg D-dimer och låg sannolikhet (Wells score <2 poäng) utesluter med stor sannolikhet behandlingskrävande DVT. Observera att komplicerande sjukdomar (cancer, infektion, trauma, kirugi, ålder >70, graviditet mm) ger förhöjd D-dimer.

Diagnostiska undersökningar vid armtrombos: Ultraljud i första hand, i andra hand flebografi. Blodprover: Blod-, elektrolytstatus. PK, APTT. D-dimer endast vid låg klinisk sannolikhet.

Wells score

Poängbaserat diagnostikstöd för att prediktera sannolikhet för DVT före ytterligare test.

Wells score vid DVT – kliniskt fynd eller symtom

Aktiv cancer (behandling pågående/avslutad <6 mån, palliativ behandling)	1 p
Paralys, pares, nyligen gipsad ben (inom 4 veckor)	1 p
Nyligen sängbunden >3 dygn eller omfattande kirurgi senaste 4 veckorna	1 p
Lokaliserad ömhet längs djupa vensystemet	1 p
Hela benet svullet	1 p
Vadomfång >3 cm större än på asymtomatiska sidan (10 cm nedom tub. Tibiae)	1 p
Pittingödem (mer på symtomgivande sidan)	1 p
Kollateralflöde i ytliga vener (icke varikösa)	1 p
Alternativ diagnos lika eller mer sannolik än DVT	-2 p
Sannolikhet för DVT: Högt ≥2 poäng lågt <2 poäng	
Referens: Socialstyrelsens nationella riktlinjer 2004	

Behandling

Vid klinisk misstanke på DVT ges lågmolekylärt heparin (LMH) subkutant i fulldos eller inj Heparin 5000 E iv i väntan på duplex eller flebografi. Vid lång väntan på diagnostik, inläggning med behandling eller start av ambulans behandling enligt nedan och undersökning påföljande dag.

Kompressionsbehandling

Lättare stödstrumpa under första veckan. Därefter kompressionsstrumpa klass II. Knästrumpa i regel. Behandlingstid 6-12 mån. Sjukgymnast kan hjälpa till med utprovningen.

Lågmolekylärt heparin i första hand

Ges subkutant i huden nedom naveln utan monitorering av APTT och utan bolusdos.

Vid måttlig njurinsufficiens med GFR 30-50 ml/min minskas dosen dalteparin (Fragmin) med 25 %.

Vid avancerad njurinsufficiens med GFR 20-30 ml/min rekommenderas dosminskning 25 % för tinzaparin (Innohep) samt dosminskning 50 % för dalteparin (Fragmin).

Vid GFR <20 ml/min rekommenderas heparininfusion med reducerad startdos. Alternativt ytterligare reducerad dos tinzaparin med kontroll anti-Xa aktivitet (målvärde 0,5-1,0 E/ml). GFR i ml/min skattas enligt formeln: $k (140 - \text{ålder}) \times \text{vikt}(\text{kg}) / \text{P-Kreatinin}$ där $k = 1,0$ för kvinnor och $1,2$ för män.

Vid trombocytopeni med TPK 50-100 rekommenderas 25 % lägre dos av samtliga LMH, vid TPK 20-50 dosminskning med 50 %. Vid TPK <20 eller osäkerhet diskutera med koagulationsexpert.

Behandlingen pågår tills PK nått terapeutisk nivå och tills patienten erhållit minst 5 dagars behandling. Injektion ges vanligen på förmiddagen 1 gång per dygn. Ge alltid första injektionen i full dos oberoende av klockslag.

Dosering av tinzaparin (Innohep 20000 E/ml) 175 E/kg x 1 sc.

Förfyllda sprutor . Vid vikt >110 kg ges två doser per dygn.

Dosminskning vid njurinsufficiens och trombocytopeni, se ovan.

Vikt (kg)	Dos per dygn	Endosspruta 20000 E/ml
40-69	10 000 E	0,5 ml
70-89	14.000 E	0,7 ml
90-110	18 000 E	0,9 ml
111-125	20 000 E	0,5 ml + 0,5 ml
126-150	24 000 E	0,5 ml + 0,7 ml

Dosering av dalteparin (Fragmin 25 000 E/ml) 200 E/kg x 1 sc.. Max. dos av Fragmin är 0,72 ml (18 000 E) sc per dygn. Dosminskning vid njurinsufficiens och trombocytopeni, se ovan.

Vikt (kg)	Dos per dygn	Endosspruta 25000 E/ml
46-56	10 000 E	0,4 ml
57-68	12 500 E	0,5 ml
69-82	15 000 E	0,6 ml
> 83	18 000 E	0,72 ml

Heparin i kontinuerlig infusion

Rekommenderas när man snabbt vill kunna bryta effekten samt då LMH inte är fullt dokumenterat, t ex massiv venös trombos med hotad cirkulation (flegmasi), massiv övervikt (BMI >32), TPK <85 x 10⁹/l, patient med aktiv blödning inom sista två veckorna, nedsatt leverfunktion (PK >1,3) eller skattad kreatininclearance <15 ml/min (se ovan).

Dosering mm: Se under program ”Lungemboli”.

Waranbehandling

Tabl warfarin (Waran) 2,5 mg po påbörjas samtidigt med LMH eller heparin. Terapeutisk nivå är PK 2,0-3,0. Dosering: Se procedurer, ”Waran-behandling”.

Behandlingslängd. Individuell bedömning. Om orsak till trombosen snabbt reversibel: Tre månader. Idiopatisk trombos eller kvarstående orsak: Sex mån eller längre. Recidiverande trombos eller underliggande malignitet, minst 12 mån.

Trombolysbehandling (lokal eller generell) eller kirurgisk behandling

Sällan indicerad pga tveksamma resultat och ökad risk för allvarlig blödning. Om tecken på flegmasi snabbt beslut. Vid kontraindikation för trombolys kan kirurgi övervägas i särskilda fall. Waran och trombolys ges ej samtidigt.

Poliklinisk behandling

Behandling med LMH kan ofta skötas i öppen vård. Sluten vård kan krävas pga uttalad värk och/eller svullnad, sociala skäl, befarad dålig ”compliance”, påverkat allmäntillstånd eller ökad blödningsrisk.

Första injektionen av LMH och första dosen av Waran ges vanligen på akutmottagningen. Uppföljning och fortsatt behandling enligt lokal rutin. Noggrann patientinformation.

Koagulationsutredning: Överväges hos patient <50 år. Ökad indikation vid recidiverande trombos eller positiv hereditet. Remiss till koagulationsmottagning.

Malignitetsutredning endast om anamnes, fynd i status eller prover talar för malignitet.