



Venös trombos

- oftast godartat tillstånd
- subklinisk lungembolism vanligt
 - 2/3 av pat med proximal DVT
 - 1/3 hos pat med distal DVT
- viktigt att behandla för att förebygga komplikationer
- patienten kan mobiliseras fritt
- behandlingen ger som regel snabb symptomatisk effekt

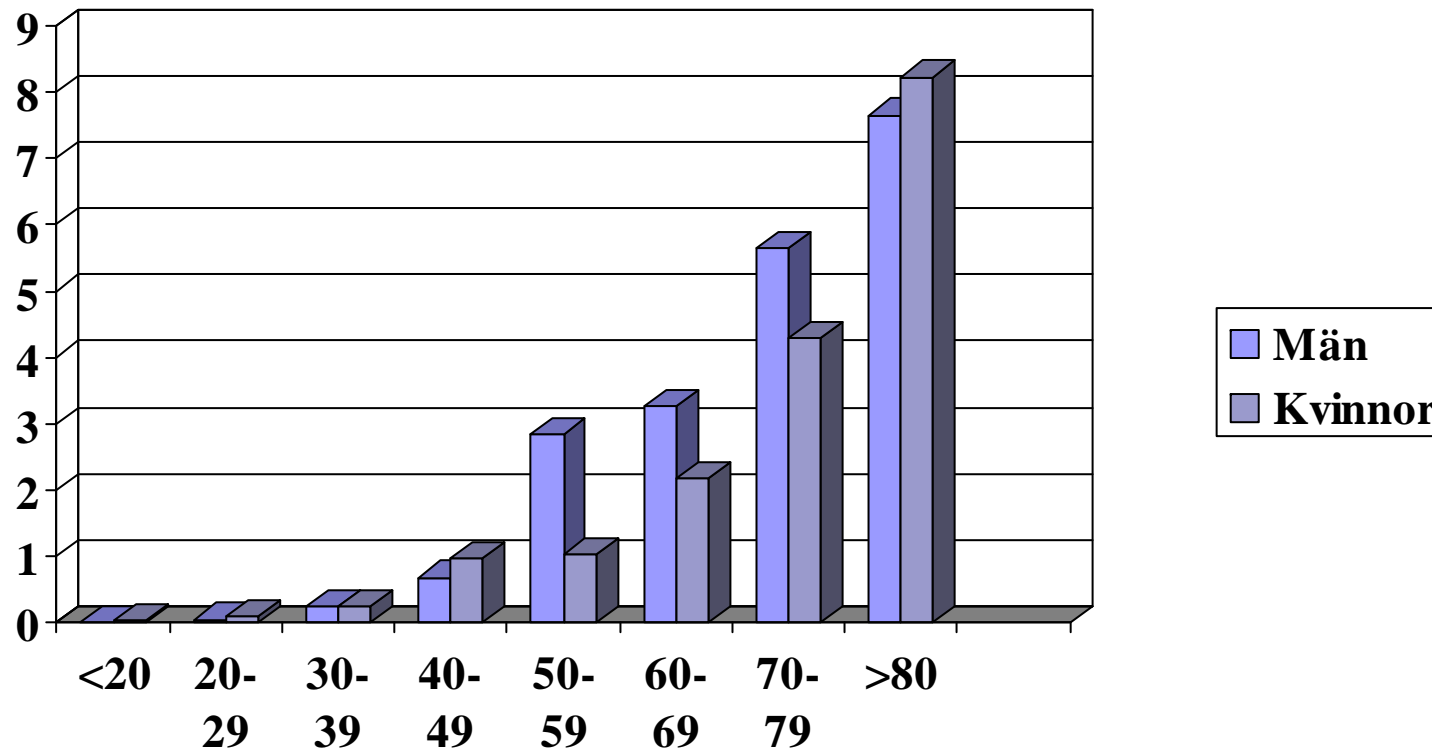


Incidens

- Mellan 1 och 4 % av befolkningen drabbas av VTE någon gång under sin livstid.
- Den årliga incidensen är 160-200 per 100 000 individer.
- DVT
 - 10% av sängbundna patienter på en medicinavdelning
 - 25-30% bland postoperativa patienter inom allmänkirurgi
 - 40-50% bland pat med höftfraktur eller stroke
 - 60 % DVT vid obduktion
 - 15% lungemboli orsak eller bidragande orsak till död

Frekvens flebografiverifierad trombos i Malmö 1987 per 1000 inv

enl Norström et al 1992





Diagnostik bentrombos

- Wells score –vid låg sannolikhet kontrolleras D-dimer
 - Negativ D-dimer – ingen vidare åtgärd
 - Positiv D-dimer
 - Bilddiagnostik, numera i första hand ultraljud
 - Flebografi är numera andrahandsmetod. Kan användas vid svårigheter att kartlägga iliacakärlen
 - CT för bukkärlen
 - Obs - att underbenens vener bör visualiseras!



Diagnostik lungemboli

- Lungemboli osannolik – tag D-dimer
 - D-dimer negativ – ingen vidare utredning
 - D-dimer positiv
 - I första hand CT-thorax
- Lungemboli sannolik
 - CT- thorax akut
- Scintigrafi
 - Numera andrahandsmetod, förstahandsmetod vid njursvikt



Armtrombos

- Primära (20%)
 - Thoracic outlet syndrome kompression av v subclavia
 - Effort-trombos – repetitiva mikrotrauma vid fysisk aktivitet
- Sekundära (80%)
 - Kateterassocierad trombos
 - Cancerassocierad trombos
 - Kirurgi eller traumaassocierat
- Behandling
 - Som bentrombos, behandlingstid 3-6 månader

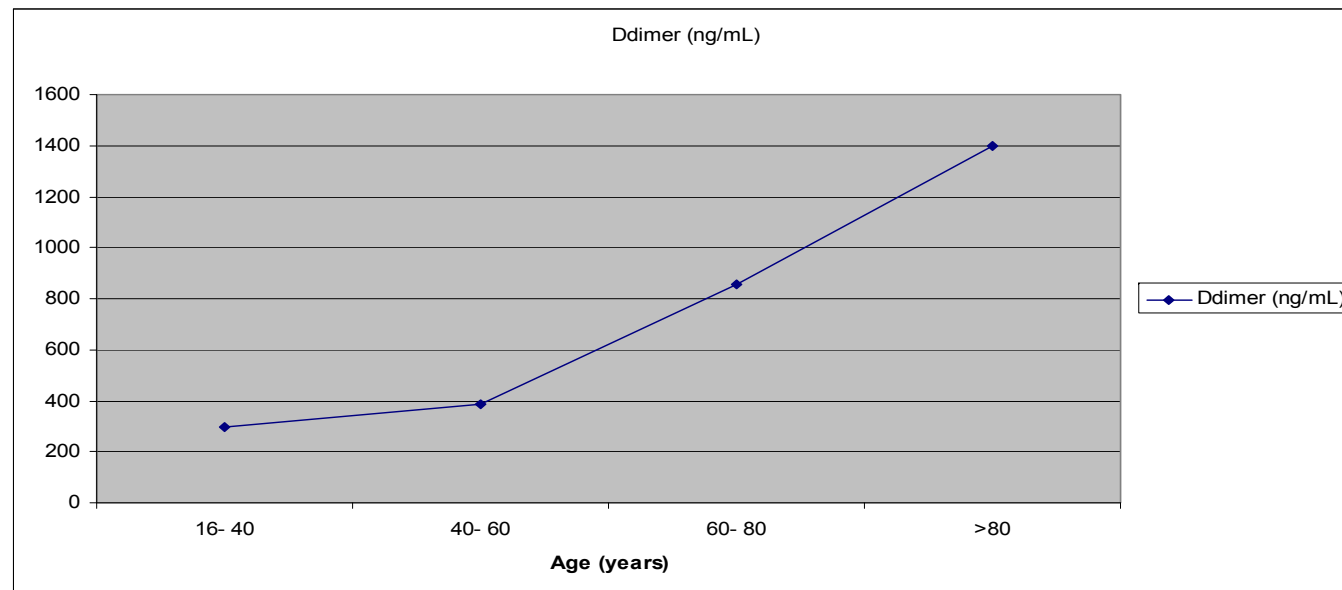
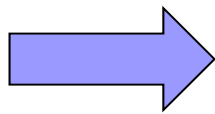


The Elderly Patient

Jan Miller Kem lab

- Usefulness of D Dimer declines with age
- Specificity becomes very low in patients over 80 years of age (5%)
- Deemed not cost effective by some studies

D-Dimer Increases with Age



From: Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockleford P, *Intern Med J*, 2007 Sep; 37(9) 607-13.



D-Dimer Increases with Age

- For every decade over 50, roughly 100 $\mu\text{g}/\text{L}$ increase in D Dimer(Douma et al 2010)
- Probably due to comorbidity
- Decreased fibrinolytic potential
- Högre D-dimer gräns för äldre?

Lina, 16, dog av sitt nya p-piller



Lina Kristiansson var 16 år när hon började använda p-pillret Yaz.

En månad senare var hon död.

- Hon fick massiva blodproppar i båda lungorna, säger pappa Thomas som tycker det är anmärkningsvärt att Yaz fortfarande skrivs ut i Sverige.

Lina Kristiansson från Öxabäck var en vältränad och frisk tjej. I mars i år fick hon p-pillret Yaz, ett nyare slags p-piller. Efter knappt en månad blev hon dålig.

Thomas Kristiansson tog dottern till vårdcentralen.

- Hon hade väldigt ont i axlar och nacke. Läkaren trodde att det var en infektion i skulderbladen, så hon fick penicillin mot det.

Tre dagar senare - en fredag - var Lina tillbaka på vårdcentralen. Läkaren gjorde en lungröntgen, men såg inga konstigheter.

- Sen avled hon här hemma på lördagen, säger Thomas Kristiansson.

Var det p-pillren som orsakade hennes död?

- Ja, det har obduktionen visat.



P-piller och trombos

- Frekvensen av djup ventrombos hos kvinnor:
- 1. 0.5/10 000 kvinnor (15 – 44 år) per kvinnoår utan p-piller.
- 2. 3/10 000 kvinnor med 2 generationens p-piller per kvinnoår.
- 3. 5/10 000 kvinnor med 3 generationens p-piller per kvinnoår.



Behandling före introduktion av antikoagulantia

- Behandling skedde med lindning av benet och sängläge
- Medelvårdtid 52 dagar
- Mortalitet 6%

**Allmänna BB, Stockholm
Hellsten 1942**



6 veckor vs 6 mån behandling med peroral antikoagulation

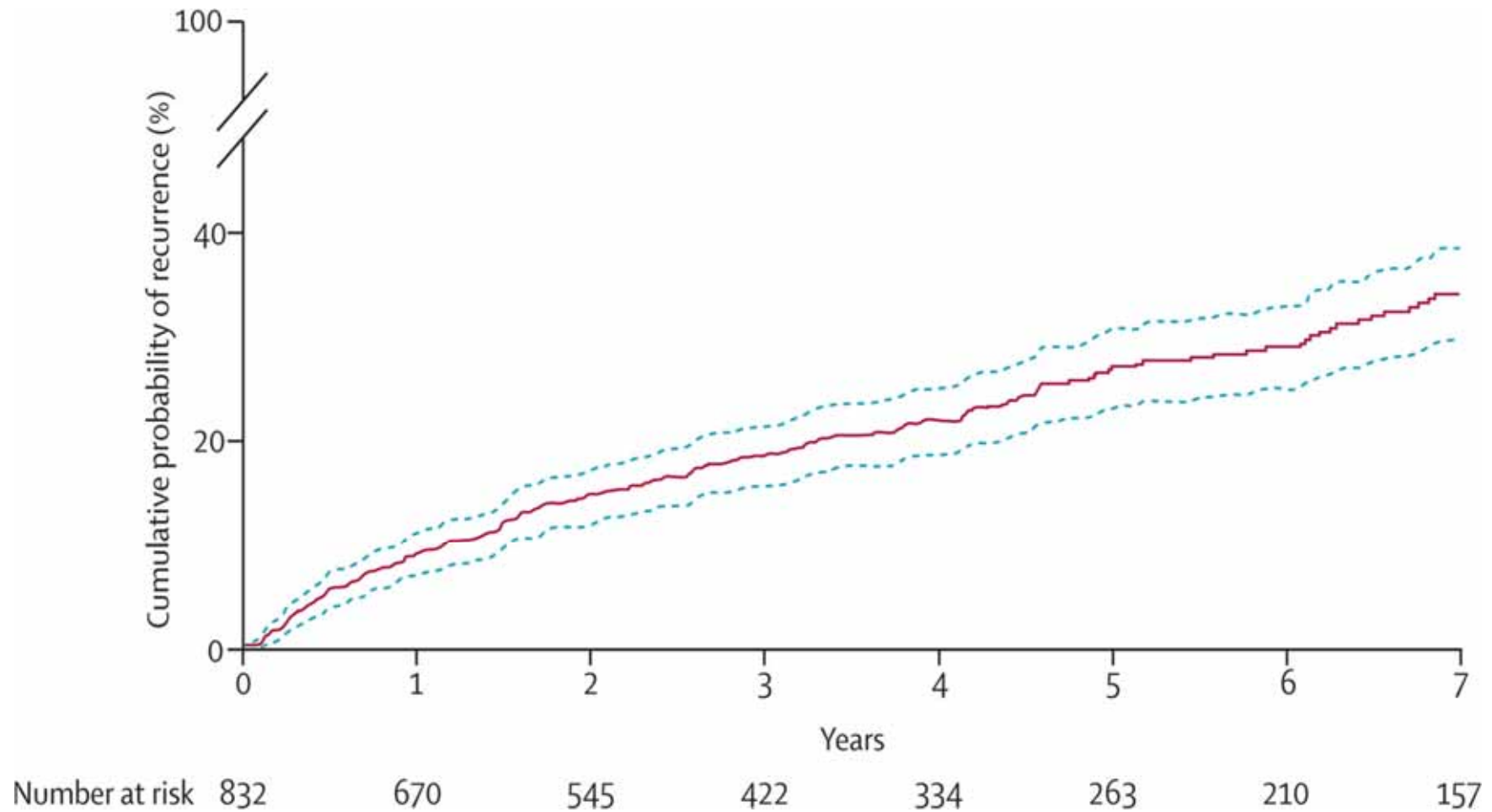
Schulman et al, N Engl J Med 1995;332:1661-5

- 897 patienter med en första episod av DVT/LE

	6v (n=443)	6mån (n=454)
■ recidiv 0-1.5 mån	3	4
■ recidiv 1.5 - 6 mån	42	2
■ recidiv 6 - 24 mån	35	37
■ totalt 0 - 24 mån	80	43

Recidiv vid venös tromboembolism

Kyle et al. *The Lancet*, Volume 376, : 9757, 11 Dec 2032-2039





Långtidsbehandling vid venös tromboembolism

- Underbenstrombos 3 månader.
- Proximal trombos 6 månader
- Lungemboli 6 månader
- Vid kvarstående riskfaktor kan tillsvidarebehandling övervägas redan vid förstagsångs-episod
- Pat med kvarstående symptom eller pulmonell hypertoni bör fortsätta behandlingen tills vidare
- Recidiv av trombos eller emboli - ofta tillsvidarebehandling
- OBS! Vid behandling "tills vidare" är det av största vikt att utvärdering och omprövning av warfarinbehandlingen sker åtminstone en gång årligen av patientansvarig läkare.



Lågdos warfarin som profylax efter DVT

Ridker et al N Engl J 2003;348:1425-1434

- 508 patienter med idiopatisk trombos
- 6,5 mån med warfarin
- Randomiserad, dubbelblind studie
- 253 fortsatt warfarin (INR 1,5-2)
- 255 randomiserades till placebo
- Genomsnittlig uppföljning 2,1 år

Resultat- Warfarin vs placebo

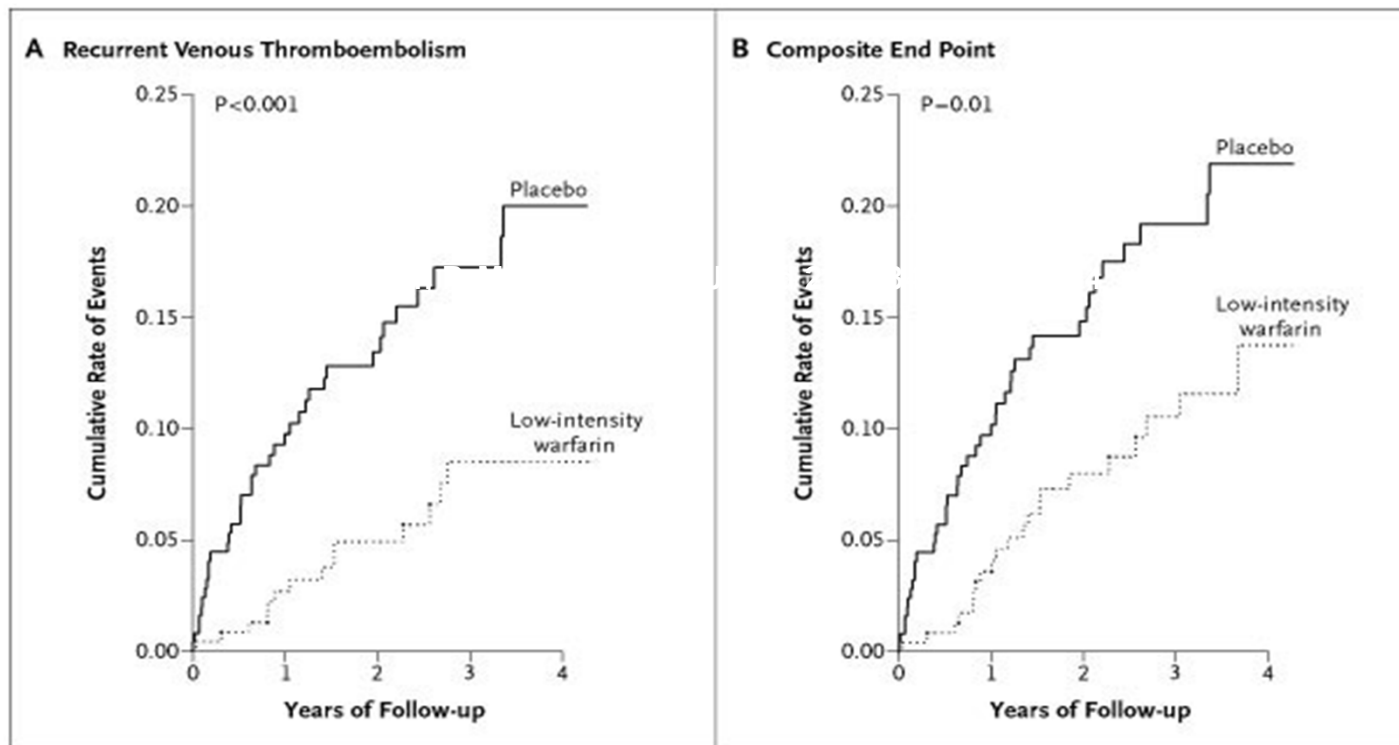
Ridker et al N Engl J Med 2003;348:1425-1434


Table 2. Major Study End Points According to Treatment Group.*

Outcome	Placebo Group		Warfarin Group		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	No. of Events	No./100 Person-Yr	No. of Events	No./100 Person-Yr		
Recurrent venous thromboembolism	37	7.2	14	2.6	0.36 (0.19–0.67)	<0.001
Bleeding episode						
Major	2	0.4	5	0.9	2.53 (0.49–13.03)	0.25
Minor	34	6.7	60	12.8	1.92 (1.26–2.93)	0.002
Death	8	1.4	4	0.7	0.50 (0.15–1.68)	0.26
Cancer	9	1.6	4	0.7	0.45 (0.14–1.47)	0.18
Myocardial infarction	2	0.4	3	0.5	1.54 (0.26–9.24)	0.63
Composite end point (recurrent venous thromboembolism, major bleeding episode, or death)	41	8.0	22	4.1	0.52 (0.31–0.87)	0.01

* Major bleeding episodes were defined as episodes resulting in hospitalization, transfusion of packed red cells, or hemorrhagic stroke. CI denotes confidence interval.

Recidivtrombos resp blödning i warfarin och placebogrupperna





Olika behandlingsintensitet vid trombosprofylax

Kearon et al New Engl J Med 2003;349:631-639

- Patienter med spontan trombos
randomiserades efter 3 månader till
 - lågintensiv behandling (INR 1,5-1,9)
 - normalbehandling (INR 2,0-3,0)
- Uppföljning i genomsnitt 2,4 år

Blödning, recidiv och död under uppföljningen

Kearon et al New Engl J Med 2003;349:631-639

Table 2. Main Outcomes According to Treatment Group.*

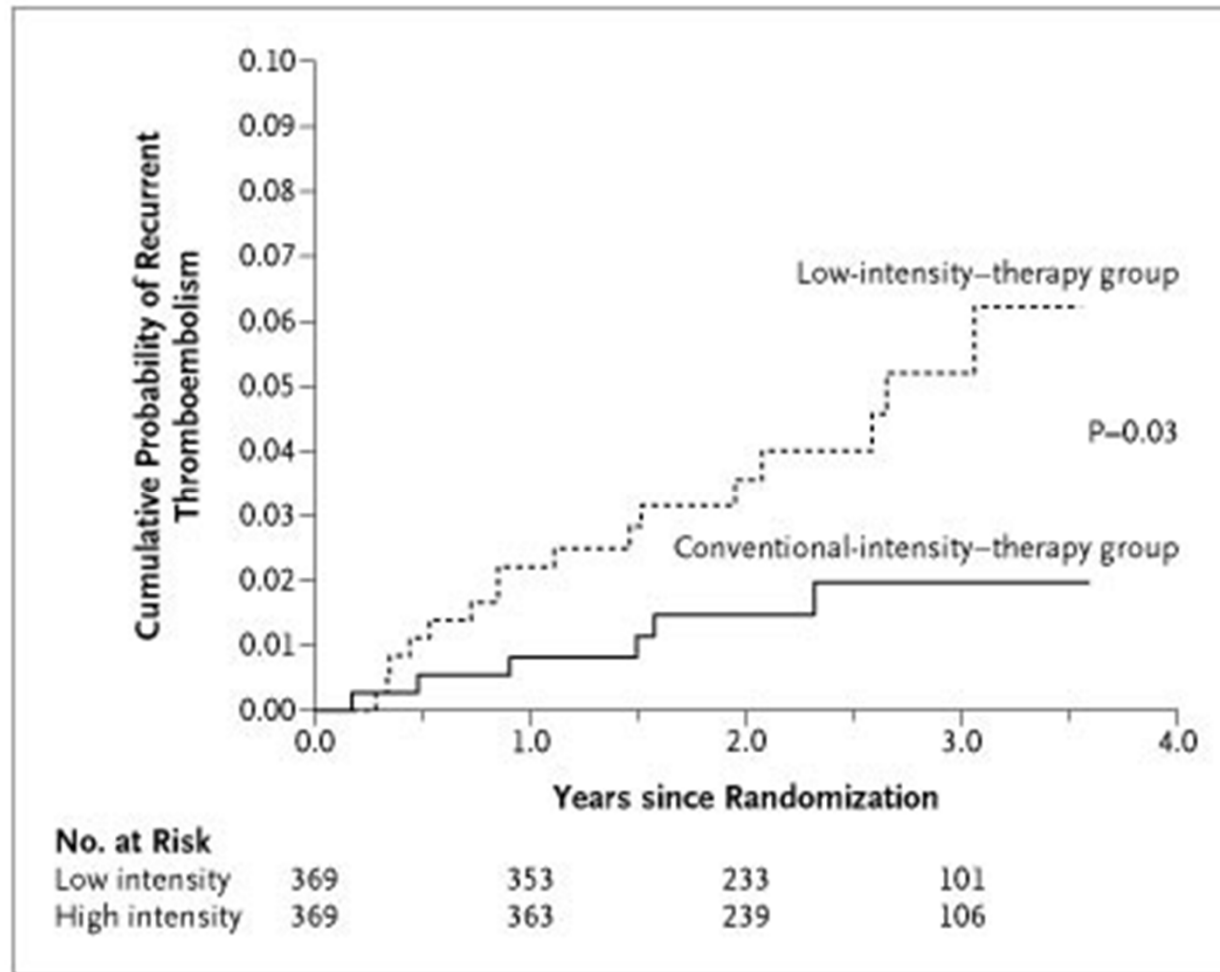
Outcome	Low-Intensity-Therapy Group (N=369)		Conventional-Intensity-Therapy Group (N=369)		Hazard Ratio (95% CI)	Difference between Rates (95% CI)	P Value
	No. of Events	No./100 Person-Yr	No. of Events	No./100 Person-Yr			
Major bleeding episode	9	1.1	8	0.9	1.2 (0.4 to 3.0)	0.1 (-0.8 to 1.1)	0.76
Any bleeding episode	39	4.9	31	3.7	1.3 (0.8 to 2.1)	1.2 (-0.8 to 3.2)	0.26
Recurrent venous thromboembolism	16	1.9	6	0.7	2.8 (1.1 to 7.0)	1.2 (0.2 to 2.7)	0.03
Death	16	1.9	8	0.9	2.1 (0.9 to 4.8)	1.0 (-0.2 to 2.1)	0.09

no./100 person-yr

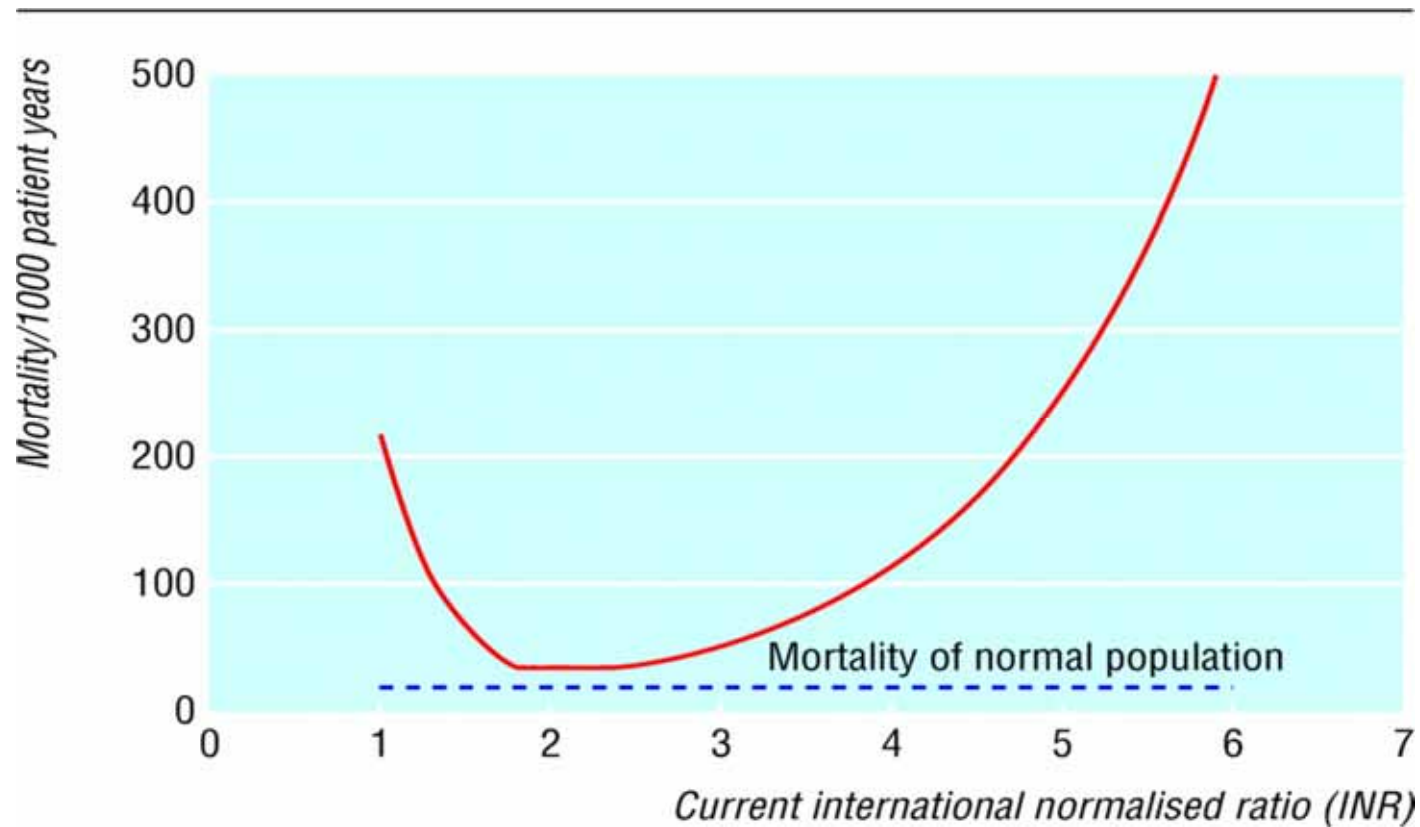
* Because of rounding, the figures given for the differences between rates may not match the differences calculated from the rates given for each group. CI denotes confidence interval.

Trombosrecidiv under uppföljningen

Kearon et al New Engl J Med 2003;349:631-639



Mortalitet och PK-värde





Behandlingsintensitet

- PK 2-3 vid alla indikationer
- Vid lägre intensitet minskas effekten utan säkert minskad blödningsbenägenhet
- Vid högre intensitet (PK > 4) ökar blödningsrisken



Kliniska riskfaktorer för recidiv

Cancer

Idiopatisk trombos

Lungemboli eller proximal trombos

Fler än två trombotiska episoder

Manligt kön

Kvarvarande trombos vid ultraljudsundersökning

Fetma

Polycytemia vera

Östrogen, thalidomid



Tromboflebit

- Betraktas oftast som beskedligt
- Samtidig DVT dock inte ovanligt och bör uteslutas om misstanke uppkommer
- Behandling
 - Hirudoidsalva lokalt vid mindre flebiter
 - NSAID kan användas vid mindre tromboflebiter
 - Vid mer utbredd tromboflebit ovan knäet LMWH i hel eller halv dos under 2-4 veckor



Behandling med kompressionsstrumpa

- Kompressionsbehandling kan förebygga posttrombotiska besvär och alla patienter med DVT i benet oavsett utbredning bör erhålla knälång kompressionsstrumpa.
- Antitrombosstrumpa, knälång, kompressionsklass 1 (15-20 mmHg) i ca 1 månad
- Kompressionsstrumpa, klass 2 (20-30 mmHg) därefter så länge svullnadstendens kvarstår, minst 6 månader

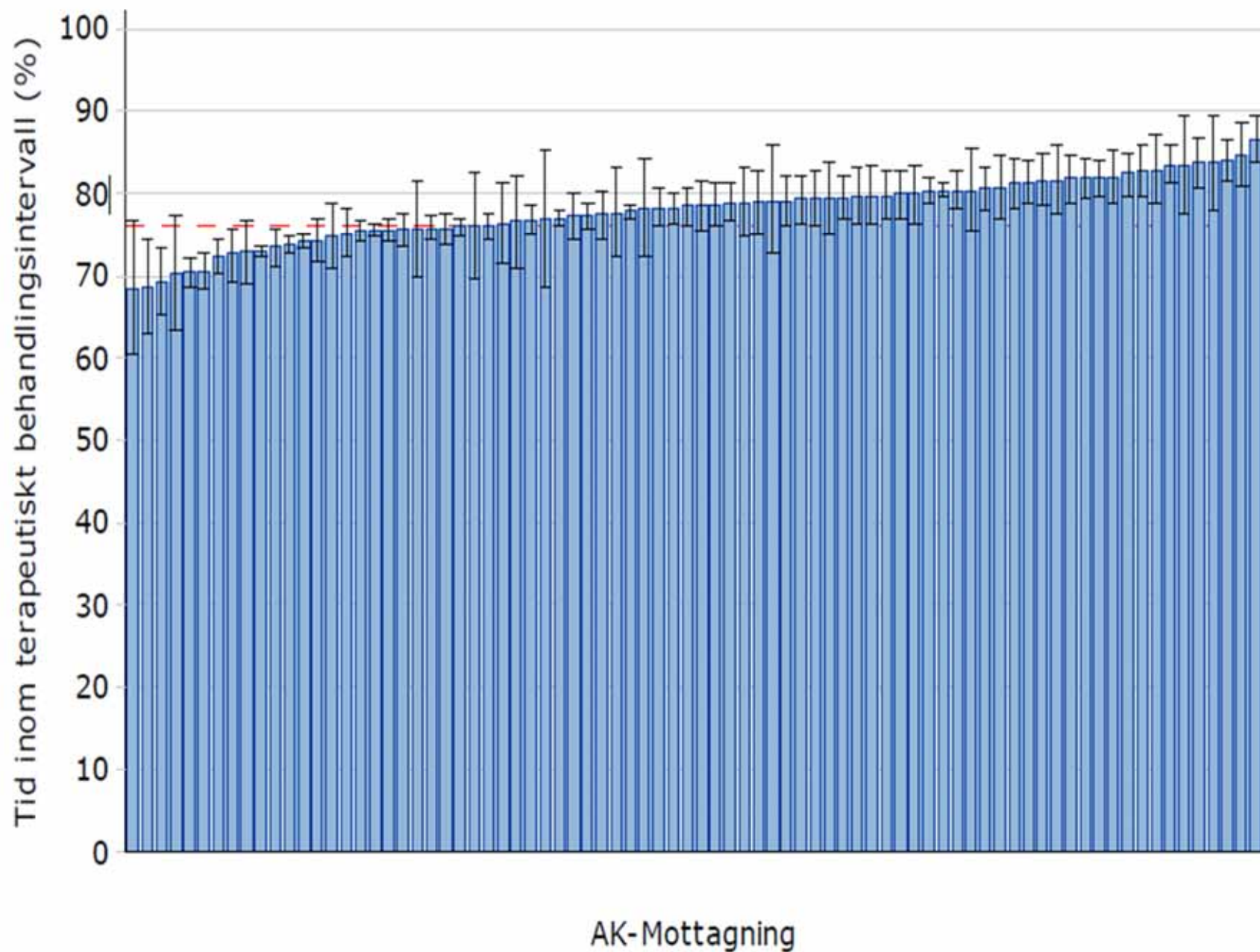


Blödningsrisk vid Ak-behandling

Auricularegistret 2010

Sjukhusvård eller blodtransfusion pga blödning:

Venös tromboembolism	2,2%
ICH	0.28%
GI- blödning	0.68%
Övrigt	0.96%
Förmaksflimmer	1.9%
ICH	0,60%
GI	0,68%
Övrigt	0.96%



TIR för riket för år 2009 är 76.1 % och visas i grafen med den röda streckade linjen



Trombosutredning 1

- Finns utlösande orsak – operation, gips, östrogen, lång flyg- eller bussresa?
- Finns anamnes på bakomliggande sjukdom – viktnedgång, avföringsrubbing, smärtor etc?
- Finns det ngt avvikande i status?
- Finns avvikande labprover
 - I så fall utred riktat mot symptomen!
 - Screening för malignitet lönar sig inte!



Trombosutredning 2

- Utredning av ev trombofili kan vara befogat om utlösande orsak eller bakoliggande sjukdom inte finns
- Som regel inte efter 50 års ålder
- Remiss finns på kem labs hemsida
- Ingående analyser:
 - Antitrombin
 - Lupus antikoagulans
 - Protein C
 - Protein S, fritt
 - DNA Faktor II genotyp
 - DNA Faktor V genotyp



Malignitet och trombos

- Vid "aktiv" malignitet har LMWH bättre effekt och mindre biverkningar
- Fulldos LMWH under första månaden därefter 75% av dosen
- Behandling så länge cancer är "aktiv" och blödningar inte komplicerar
- Vid besvärlig blödningsproblematik kan cava-filter vara indicerat, överväg i så fall temporärt filter

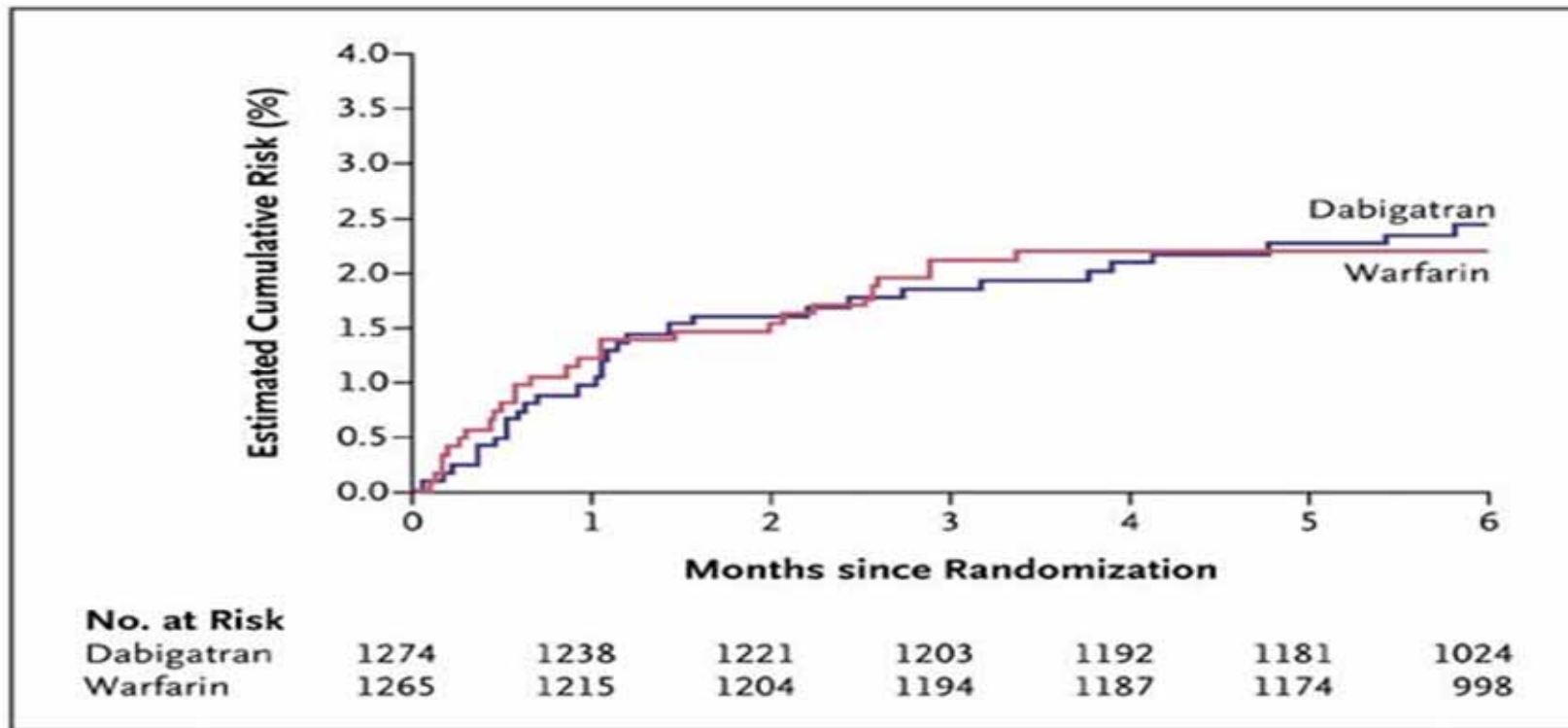


Nya antikoagulantia

- Registrerade för ortopedisk profylax:
- Pradaxa (dabigatran), trombinhämmare
- Xarelto (rivaroxaban) Xa-hämmare
- På gång:
 - Apixaban, Xa-hämmare
 - Edoxaban, Xa-hämmare

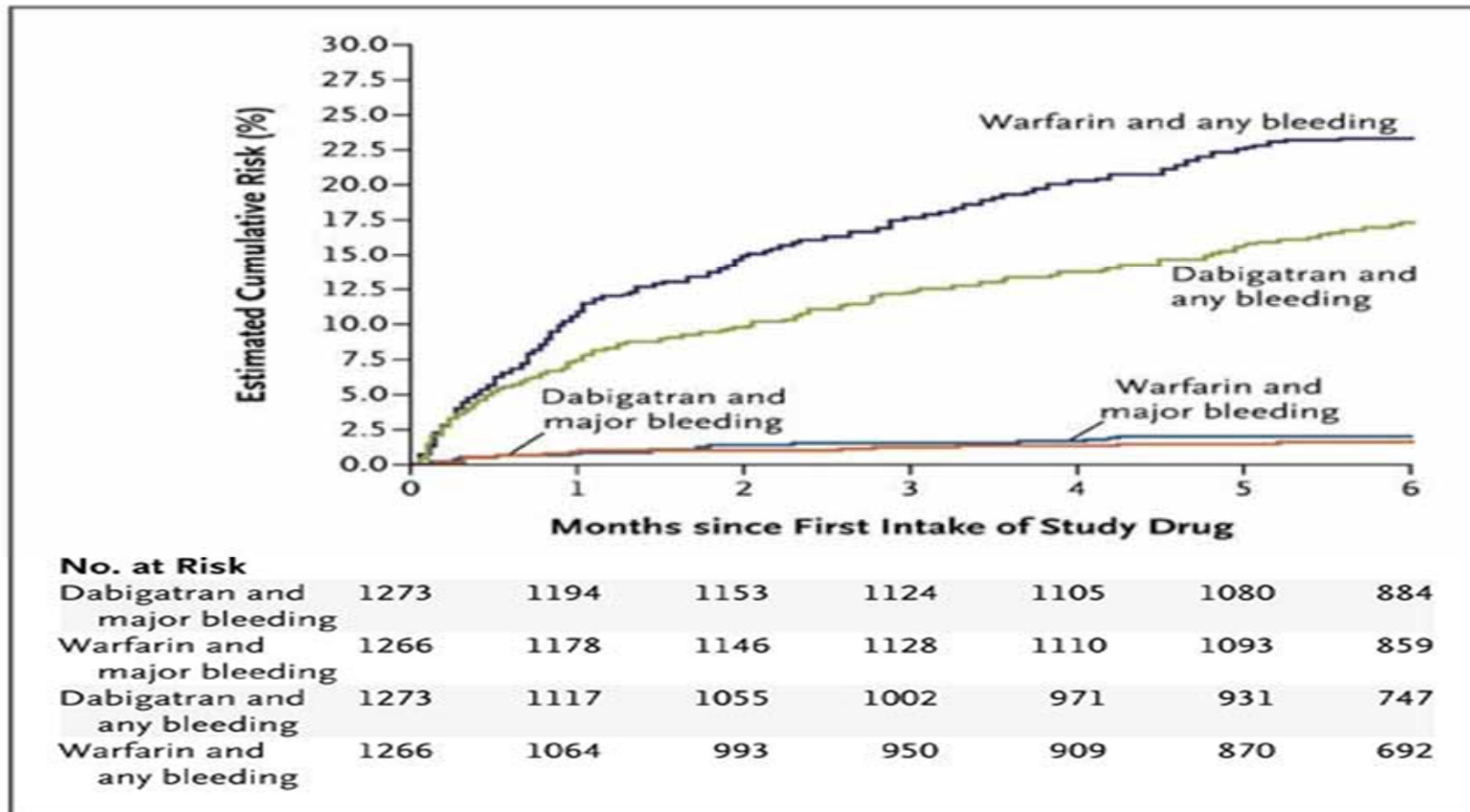
Dabigatran vs warfarin vid DVT

Schulman S et al. N Engl J Med 2009; 361:2342-2352 December 10, 2009



Dabigatran vs warfarin vid DVT

Schulman S et al. N Engl J Med 2009; 361:2342-2352 December 10, 2009



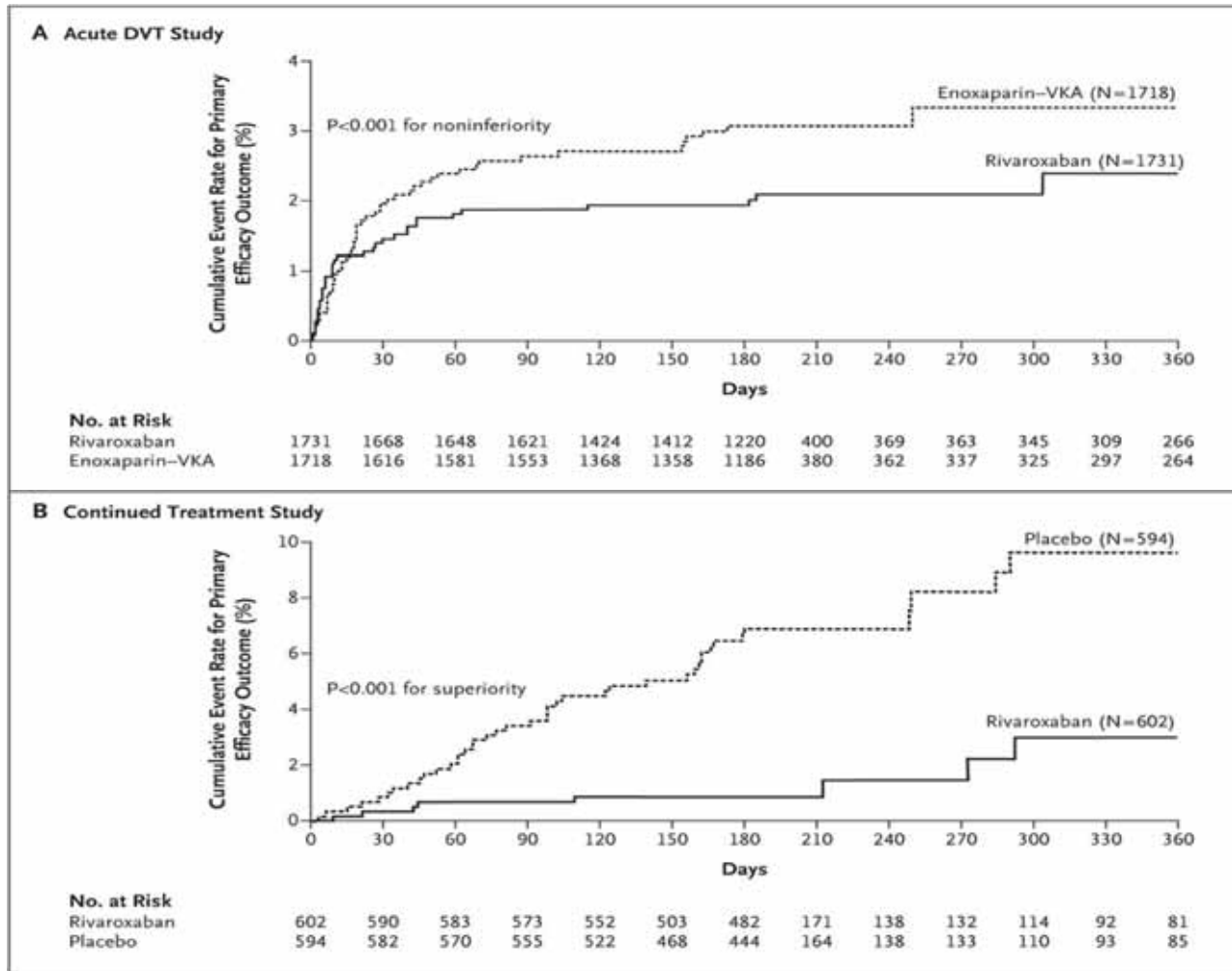


Rivaroxaban vid DVT

- Patienter med akut proximal DVT
- Rivaroxaban 1725 pat 15 mg x 2 i tre veckor
20mg x 1 i 6- 12 mån
- Klexane/warfarin 1718 pat 6- 12 mån
(time in range 58%!)
- Fortsatt behandling under ytterliggare 6 mån:
rivaroxaban 602 pat
placebo 594 pat

Rivaroxaban vid DVT

The EINSTEIN Investigators N Engl J Med 2010; 363:2499-2510 December 23, 2010





Hur skall vi använda de nya antikoagulantia?

- Endast på godkänd indikation!
- Kontraindikationer måste beaktas
- Registrering av patienterna i kvalitetetsregister måste vara obligatorisk för att man skall kunna se långsiktiga effekter och bieffekter
- Priset ännu okänt, kommer att få stor betydelse
- Gradvis introduktion
- Patienter som är välinställda på Waran har knappast något att vinna av att byta AK
- Oklart hur stort problemet med reversering kommer att vara
- Av vikt att pat får regelbundna kontroller av bl ablodtryck och njurfunktion
- Man kan förvänta sig ungefär samma nivå på risken för blödningar som med warfarin



Åtgärder vid högt PK

- **Åtgärder vid höga PK(INR) hos patient utan blödningssymtom**
- **> 4,0:** Håll kontakt med patienten vid behov. Justera warfarindosen och gör ev uppehåll och nytt PK(INR) inom några dagar
- **>6,0:** Håll kontakt med patienten. Gör uppehåll med warfarinbehandlingen i **två dagar**, därefter nytt PK(INR) och ny dosering. Ge Konakion 2 mg peroralt av den intravenösa lösningen om det finns bedömd hög risk för blödning
- **≥7,0:** Håll kontakt med patienten. Gör uppehåll med warfarinbehandlingen. PK(INR) värdet bör kontrolleras **inom** två (tre om helg ligger emellan) dagar. Ge Konakion 2 mg peroralt av den intravenösa lösningen om det finns risk för **att enbart** warfarinuppehåll inte ger förväntad sänkning av PK(INR) och vid hög blödningrisk



Åtgärder vid lågt PK

Har pat missat att ta Waran?

Nya mediciner?

Ge extrados och ny kontroll tidigare

Vid högrisk för tromboembolism ge profylax
med LMWH tills PK >2



Åtgärder vid blödning

- Ta reda på orsaken till blödningen och åtgärda den
- Gör uppehåll med Waran
- Överväg Konakion
- Om behandlingen skall avbrytas – ge Koankion 10 mg iv eller per os



Allvarlig blödning

- Ge faktorkoncentrat tills PK < 1.5
(vanligen Ocplex 500 enh/ampull 2-3 enh)
- Ge Konakion 10mg iv
- Understödjande behandling
- Obs – om pat som tar Waran får
nyttillkomna neurologiska symptom bör det
föranleda urakut CT!



Kliniska riskfaktorer för recidiv

Cancer

Idiopatisk trombos

Lungemboli eller proximal trombos

Fler än två trombotiska episoder

Manligt kön

Kvarvarande trombos vid ultraljudsundersökning

Fetma

Polycytemia vera

Östrogen, thalidomid