

SBU om förebyggande, diagnostik och behandling av blodpropp:

Nya metoder kritiskt granskade

■ SBUs kartläggning av praxis bekräftar att de metoder som används inom svensk sjukvård för att förebygga, diagnostisera och behandla ventrombos i mycket stor utsträckning har väldokumenterade effekter. Det har dock, i synnerhet när det gäller diagnostik, skett en förskjutning mot metoder som är bristfälligt utvärderade. Det understryker behovet av att på ett tidigt stadium kritiskt granska metoder som är på väg in i klinisk vardag.

Varje år får ca 8 000 personer i Sverige diagnosen djup ventrombos. Proppen sitter oftast inne i en ven i vaden eller i låret, där blodet flyter långsamt på sin väg upp mot hjärtat. Den ena änden av proppen hänger fast i kärlväggen, den andra kan fladdra fritt i blodströmmen och kan hela tiden bygga på, ibland upp till flera decimeters längd.

Det som gör djup ventrombos till ett så allvarligt och fruktat sjukdomstillstånd är risken för att löst sittande delar av proppen lossnar. Dessa embolier kan då följa med blodet, det venösa återflödet, genom hjärtat och ut i lungorna, där proppen fastnar och cirkulationen helt eller delvis blockeras med försämrade syresättning av blodet som följd. En blodpropp i lungan, lungemboli, kan vara ett livshotande sjukdomstillstånd som enbart i Sverige diagnostiseras hos närmare 4 000 personer årligen och orsakar ca 1 000 dödsfall med verifierad diagnos efter obduktion. Men här finns ett mörkertal – allt färre avlidna obduceras, och därför ger inte längre dödsorsaksregistret (baserat på dödsbevis) en fullständig redovisning av dödligheten i lungemboli.

Om trombosen i benet inte löses upp, på naturlig väg eller genom medicinsk behandling, stryps blodflödet, klaffarna i venen förstörs, trycket i venen ökar och till slut tränger vätska ut genom kärlväggen och benet svullnar upp. Med åren blir huden tunnare och risken ökar för svårläkta bensår.

Mot den här bakgrunden är det av utomordentligt stor vikt att så tidigt som möjligt ställa korrekt diagnos och inleda behandling för att förhindra att proppen växer till och eventuellt lossnar. När risken för ventrombos är förhöjd, t ex i samband med kirurgiska ingrepp, krävs dessutom förebyggande behandling.

Riskgrupper och riskfaktorer

De vanligaste bakomliggande och utlösande faktorerna för djup ventrombos är:

- *Stigande ålder.* Risken ökar från 40 års ålder och uppåt. I högre åldrar drabbas fler män än kvinnor; fram till 40–50 års ålder överväger däremot kvinnor.

SAMMANFATTAT

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) utkommer idag med en rapport om förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. Rapportens sammanfattning och projektgruppens slutsatser återges på denna och följande sidor i en av Läkartidningens redaktion förkortad version. SBUs slutsatser omfattar bl a:

Ventrombos och lungemboli går att förebygga, bl a genom behandling med blodförtunnande medel, anti-koagulantia, i samband med kirurgiska ingrepp. Det vetenskapliga underlaget talar starkt för att lågmolekylärt heparin kan ersätta ofraktionerat heparin såväl vid förebyggande som vid behandling av blodpropp.

Man kan utesluta behandlingskrävande blodpropp hos polikliniska patienter genom att kombinera klinisk sannolikhetsbedömning med mätning av D-dimer i blodprov.

En fullständig ultraljudsundersökning av benet, liksom en datortomografi av lungkärlen, har i de flesta fall en tillräcklig diagnostisk säkerhet.

Vid behandling av akuta fall har lågmolekylärt heparin minst lika god effekt som ofraktionerat heparin. Risken för blödning är mindre och handhavandet enklare, vilket underlättar poliklinisk behandling.

Längre tids sekundärprofylax med warfarin minskar risken för återfall, men flera års behandling ökar också risken för allvarliga blödningar.

Det förenklade handhavandet vid användning av lågmolekyära hepariner tillåter en förkortning av vårdtiden eller helt poliklinisk behandling, vilket innebär positiva hälsoekonomiska effekter.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

- *Inaktivitet, nedsatt rörlighet.* Långvarigt sängläge vid svår sjukdom. Stillasittande, t ex under en lång flygresä.
- *Trauma.* Vid exempelvis höftfrakturer är blodpropp en komplikation i mer än vartannat fall.
- *Kirurgiska ingrepp* som varar längre än en halvtimme. Vid större ortopedisk kirurgi utan förebyggande behandling är risken 40–70 procent att drabbas av ventrombos. Vid gynekologisk kirurgi, allmän bukkirurgi och neurokirurgi är frekvensen lägre: 15–25 procent.
- *Medfödd brist på vissa koagulationshämmare* förekommer i upp till 30 procent av fallen.
- *P-pilleranvändning och östrogenbehandling* efter klimakteriet ökar risken.
- *Graviditet* och tiden närmast efter förlossning.
- *Tidigare trombosjukdom.* Risken för återfall efter avslutad behandling är förhöjd under tiotals år framåt.
- *Vissa former av cancer.*
- *Kraftig övervikt.*

Symtom

Symtombilden vid venös tromboembolism är diffus och svårtolkad. De första tecknen på djup ventrombos är vanligen svullnad och smärta i benet. Vid lungemboli dominerar bröstsmärta och andnöd, men variationen är stor: från inga symtom alls till plötsligt död.

Hela processen, från den första proppbildningen i en ven till en dödlig lungemboli, kan vara utsträckt över veckor och månader, men i vissa fall kan det handla om timmar.

Projektets uppläggning

SBU-projektet har granskat de metoder som finns tillgängliga i Sverige för förebyggande, diagnostik och behandling dels av venös trombos i de nedre extremiteterna, dels av lungemboli hos vuxna. Rapporten har sammanställts av en grupp om 16 personer, som gjort ett urval av studier med hög vetenskaplig kvalitet, totalt ca 1 300. I dessa studier var kvinnor och män lika representerade. Studierna har granskats, värderats och sammanvägts till slutsatser enligt följande:

Grad 1 – Starkt vetenskapligt stöd (för slutsatsen).

Grad 2 – Måttligt stöd.

Grad 3 – Svagt stöd.

Grad 4 – Bristfälligt stöd, inklusive konsensus bland experter eller helt i avsaknad av vetenskapligt underlag.

Även om styrkegradering av slutsatser inte kan tolkas som absoluta sanningar bör slutsatser som fått Grad 1 leda till mer konkreta anvisningar än sådana med Grad 3 eller 4. Det är viktigt att påpeka att en slutsats med Grad 4 inte betyder att en viss metod saknar effekt, utan att det vetenskapliga underlaget för bedömningen är otillräckligt. Däremot kan en slutsats om avsaknad av effekt ha Grad 1, 2 eller 3.

Förebyggande behandling

För att förhindra att det bildas tromboser, men också vid behandling av manifest trombos, ges oftast injektioner med anti-koagulantia (tidigare ofta felaktigt benämnda »blodförtunnande medel») i form av heparin, som dels minskar blodets förmåga att koagulera, dels är inflammationshämmande. Den ursprungliga formen, sk ofraktionerat heparin, ges som upprepade injektioner vid profylax och intravenöst vid behandling, vilket kräver vård på sjukhus med noggrann övervakning och ständiga provtagningar och dosjusteringar.

Nyare varianter, sk lågmolekylära hepariner, skiljer sig från ofraktionerat heparin på flera sätt: bättre upptagning i cirkulationen med längre verkan gör att en injektion dagligen är tillräcklig. Det finns heller inget behov av att kontrollera ef-

fekten medelst laboratorieprov, och riskerna för biverkningar är mindre. Dessa egenskaper sammantagna gör att behandlingarna till stor del kan genomföras polikliniskt.

Antikoagulantia ges rutinmässigt både under och efter en operation. Den enklaste åtgärden för att minska risken för blodpropp efter operation är annars att så snart som möjligt aktivera patienten.

I det följande redovisas en sammanfattning av rapportens viktigaste slutsatser om profylax.

Allmätkirurgi/gynekologi/urologi/torax-, kärl-, neurokirurgi

Det finns starkt vetenskapligt stöd för att profylax med ofraktionerat heparin i låg dos dels minskar risken såväl för djup ventrombos utan symtom som för alla typer av lungemboli (Grad 1), dels sänker dödligheten i samband med operation (Grad 2). Som profylax mot venös tromboembolism är lågmolekylärt heparin likvärdigt med ofraktionerat heparin (Grad 1). Risken för lungemboli är lägre vid profylax med lågmolekylärt heparin än med ofraktionerat (Grad 2). Profylax med ofraktionerat heparin ökar risken för blödning i samband med operation (Grad 1). Profylaxdoser av lågmolekylärt heparin ger i det högre intervallet fler, i det lägre färre, blödningskomplikationer än ofraktionerat heparin (Grad 2). Detta gäller inte vid cancerkirurgi, där högre profylaxdoser ger en bättre effekt utan att blödningsrisken ökar (Grad 2).

Att ge lågmolekylärt heparin efter avslutad operation medför färre blödningskomplikationer och är i övrigt likvärdigt med att ge det före operation (Grad 3).

Dextran, ett blodersättningsmedel som bl a minskar blodplättarnas förmåga att klumpa ihop sig, är likvärdigt med ofraktionerat heparin som profylax mot lungemboli men underlägset som profylax mot djup ventrombos (Grad 1).

Resultaten är motstridiga när det gäller möjligheten att förebygga symtomfria ventromboser vid kirurgi med acetylsalicylsyra (Grad 3).

Underlag saknas för att värdera om kompressionsstrumpor och vadmuskelpumpning förebygger lungemboli (Grad 4).

Ortopedisk kirurgi

Det finns starkt vetenskapligt stöd för att såväl profylax med ofraktionerat heparin som lågmolekylärt heparin minskar risken både för djup ventrombos och för lungemboli (Grad 1).

Som profylax mot lungemboli är lågmolekylärt heparin bättre än ofraktionerat heparin (Grad 1). Det har också bättre effekt som profylax mot djup ventrombos utan symtom (Grad 1). Profylax med ofraktionerat heparin ger fler blödningskomplikationer än placebo (Grad 2), men lågmolekylärt heparin medför inte fler blödningskomplikationer än ofraktionerat heparin (Grad 1). En längre tids behandling med lågmolekylärt heparin efter själva sjukhusvistelsen minskar ytterligare risken för djup ventrombos och lungemboli (Grad 2).

Dextran är likvärdigt med lågmolekylärt heparin som profylax mot lungemboli (Grad 2).

Acetylsalicylsyra i förebyggande syfte minskar inte risken för venös tromboembolism vid ortopedisk kirurgi (Grad 3).

Vadmuskelpumpning minskar risken för djup ventrombos utan symtom (Grad 2), vilket däremot inte graderade kompressionsstrumpor gör (Grad 2).

Akut hjärtinfarkt

Studier från 1970- och 1980-talen visade att ofraktionerat heparin i låg dos minskade dödligheten och risken för lungemboli men ökade risken för allvarlig blödning. Sedan dess har emellertid handläggningen av patienter med akut hjärtinfarkt radikalt förändrats. Idag mobiliseras de allra flesta redan efter första dygnet och behandlas med acetylsalicylsyra tillsammans med propplösande medel eller lågmolekylärt heparin.

Underlag saknas för att värdera effekten av heparinpreparat inom modern hjärtintensivvård (Grad 4).

Stroke

Varken ofraktionerat eller lågmolekylärt heparin minskar dödligheten vid akut slaganfall som beror på nedsatt blodcirkulation, s k ischemiskt stroke (Grad 1). Båda preparaten kan minska risken för djup ventrombos utan symtom (Grad 2), men för att minska risken för lungemboli skulle doserna behöva vara så höga att risken för allvarlig blödning ökar i samma storleksgrad (Grad 3).

Övriga medicinska sjukdomstillstånd

Ofraktionerat heparin minskar inte risken för dödlig lungemboli (Grad 2), och varken lågmolekylärt eller ofraktionerat heparin minskar dödligheten hos svårt sjuka internmedicinska patienter (Grad 3). Båda heparinpreparaten minskar risken för venös tromboembolism utan symtom hos allvarligt sjuka internmedicinska patienter (Grad 1), men det vetenskapliga underlaget är bristfälligt för att värdera om de har effekt mot djup ventrombos med symtom (Grad 4).

Hälsoekonomiska aspekter

Det finns begränsat vetenskapligt stöd för att profylax med lågmolekylärt heparin leder till lägre kostnader per utebliven blodpropp än profylax med ofraktionerat heparin (Grad 3). Underlaget är bristfälligt för att avgöra om förlängd profylax efter operation kan innebära lägre kostnader (Grad 4).

II Diagnostik

Den diagnostiska arsenalen för att konstatera djup ventrombos och/eller lungemboli är stor och varierande, från enkla »labsvep« till sofistikerad bilddiagnostik. Ändå kan man aldrig räkna med att i varje enskilt fall komma fram till en absolut säker diagnos. Ibland kan det också vara tillräckligt att med rimlig säkerhet kunna utesluta venös tromboembolism och därmed avstå från att sätta in behandling, som alltid medför risk för blödningskomplikationer.

Den kliniska bilden, som den framträder via sjukhistoria, kliniska fynd, rutinprov, lungröntgen, EKG etc, är av värde för att väcka misstankar men räcker inte för att bekräfta eller utesluta blodpropp i en ven. Den kliniska bedömningen måste kompletteras med metoder som bokstavligen syftar till att få en så tydlig bild av kärl och kärlförändringar som möjligt.

Flebografi, röntgen av en eller flera vener efter injektion av kontrastmedel, introducerades på 1920-talet och är fortfarande den metod som alla andra test och metoder för diagnostik av djup ventrombos jämförs med. Flebografi har få risker och biverkningar och kan utföras vid alla röntgenavdelningar.

Ultraljud ger en god bild av blodflödet i venerna och är skonsammare än flebografi för patienten; undersökningen kräver varken punktion av blodkärl eller kontrastmedel. På många av landets sjukhus finns dock inte kompetens dygnet runt för att göra tillförlitliga ultraljudsundersökningar.

Pulmonalisangiografi, kontraströntgen för att visa cirkulationen i lungorna, är referensmetod vid akut lungemboli. Risken för allvarliga komplikationer är låg men metoden kräver stor vana, något som saknas vid flertalet av landets sjukhus.

Lungskintigrafi, isotopundersökning med injicerade, radioaktiva spårämnen, kan indirekt påvisa lungemboli, men samma fynd förekommer också vid flera andra sjukdomstillstånd. Drygt hälften av landets akutsjukhus saknar utrustning för lungskintigrafi, som dessutom utförs endast på kontorstid.

En speciell form av datortomografi, spiraldatortomografi, är en röntgenologisk metod att avbilda tunna skikt eller tvärsnitt av kroppen. Den är lätt att avläsa och skonsam för pati-

enten. Metoden är mycket snabb: det är möjligt att undersöka lungorna på 10–30 sekunder.

D-dimer, en nedbrytningsprodukt av äggviteämnet fibrin, som ingår i en propp, är därmed indirekt en indikator för blodpropp. Mätningen kan göras på flera olika sätt, med varierande tillförlitlighet, och analysen av proven är »användarberoende«. Därför har metoden bättre diagnostiska prestanda på ett sjukhuslaboratorium med få, men erfarna, undersökare än på en akutmottagning där många olika personer med varierande kompetens gör analyserna.

För att utvärdera diagnostiska metoder krävs en standard eller referensmetod att jämföra med. Denna måste vara en metod som har det bästa vetenskapliga stödet för att verkligen påvisa sjukdomen och av tradition ha använts för att fastställa diagnosen. Flebografi är referensmetod för djup ventrombos; pulmonalisangiografi är referensmetod för lungemboli.

I det följande redovisas en sammanfattning av rapportens viktigaste slutsatser om diagnostik.

Klinisk bedömning

Enskilda symtom eller fynd vid undersökning av patienten (lungröntgen, EKG eller rutinprov) är inte tillräckliga för att bekräfta eller utesluta djup ventrombos eller lungemboli (Grad 1).

Poängbaserade diagnostikstöd (checklistor etc) kan användas för att göra en första uppskattning av sannolikheten för sjukdom hos patienter på en akutmottagning men är i sig inte tillräckliga för att bekräfta eller utesluta djup ventrombos eller lungemboli (Grad 1). En enkel indelning av den kliniska sannolikheten i »låg«, »medel« eller »hög« är av stort värde för tolkningen av övriga diagnostiska metoder.

Ventrombos

Mätning av D-dimer, med en lätt förhöjd koncentration som beslutsgräns, bidrar enbart till att utesluta, inte bekräfta, ventrombos (Grad 1). Många inelligande och äldre patienter, liksom patienter med cancer, infektioner eller andra svåra sjukdomar, har förhöjda nivåer av D-dimer av andra orsaker än venös tromboembolism. Därför är mätning av D-dimer sällan till nytta för att utesluta ventrombos eller lungemboli i dessa grupper (Grad 1). Vid låg klinisk sannolikhet kan en negativ D-dimer med hög säkerhet utesluta behandlingskrävande ventrombos hos polikliniska patienter (Grad 2).

Ultraljudsundersökning, där också underbenets vener gjorts synliga, har lika hög diagnostisk säkerhet som flebografi (Grad 1). Om den kliniska sannolikheten är låg och en förenklad ultraljudsundersökning ned till och omfattande övre delen av vaden inte visar någon proppbildning är risken för lungemboli eller senare diagnostiserad blodpropp mycket låg (Grad 2).

Lungemboli

Mätning av D-dimer bidrar enbart till att utesluta – inte bekräfta – lungemboli (Grad 1). Av liknande skäl som vid ventrombos går det sällan att använda D-dimer för att utesluta lungemboli hos svårt sjuka patienter (Grad 1). Vid låg klinisk sannolikhet kan en negativ D-dimer med hög säkerhet utesluta behandlingskrävande lungemboli hos polikliniska patienter (Grad 2).

En normal lungskintigrafi utesluter med rimlig säkerhet kliniskt relevant lungemboli (Grad 3). I mer än 90 procent av fallen har patienten verkligen en lungemboli när både klinisk bedömning och lungskintigrafi indikerar en hög sannolikhet för detta (Grad 1). På samma sätt gäller att mer än 90 procent inte har en lungemboli då sannolikheten vid både klinisk bedömning och skintigrafi bedöms vara låg (Grad 1).

Olika bedömare av lungskintigrafi kommer till olika resultat, framför allt när det gäller andra kategorier än normal eller

hög sannolikhet för lungemboli (Grad 2). Dessa »mittemellan«-kategorier kan vara en avsevärd andel av undersökningarna och bidrar till att vissa patienter varken kan »frikännas« eller få sin diagnos bekräftad (Grad 1).

Spiraldatortomografi kan direkt påvisa lungembolier med samma diagnostiska säkerhet som en lungskintigrafi där sannolikheten bedömts som hög (Grad 1). Spiraldatortomografi har låg säkerhet när det gäller att påvisa proppar i de mindre blodkärlen (Grad 1). Trots detta utesluter en normal datortomografi med stor sannolikhet en kliniskt relevant lungemboli (Grad 2). Risken för lungemboli efter en sådan uteslutande diagnos är lika låg som efter en negativ pulmonalisangiografi (Grad 2). Denna slutsats är dock inte verifierad för svårt sjuka patienter eller patienter med begränsad hjärt-lungfunktion (Grad 4).

Överensstämmelsen mellan olika bedömare av undersökningar med spiraldatortomografi är »bra« till »mycket bra« (Grad 1), bättre än för lungskintigrafi och jämförbar med pulmonalisangiografi (Grad 2).

Hälsoekonomiska aspekter

Det saknas vetenskapligt underlag för att värdera om en enskild metod eller diagnostisk strategi är mer kostnadseffektiv än någon annan för att ställa diagnosen blodpropp i en ven eller i lungkretsloppet (Grad 4).

II Behandling

En lungemboli börjar i nio fall av tio med en blodpropp i benet. Att eliminera risken för lungemboli är följaktligen det främsta syftet med all behandling av djup ventrombos. För att förhindra att trombosen blir större ges till en början injektioner med antikoagulantia i form av ofraktionerat heparin eller lågmolekylärt heparin. I det akuta skedet inleds behandling även med antikoagulantia i tablettform. I Sverige finns idag endast ett sådant medel registrerat, en K-vitaminantagonist med warfarin som verksam substans.

Effekten av warfarin är ytterst individuell. För att ställa in rätt dos och minimera risken för blödning krävs återkommande provtagningar med dagars-veckors intervall. Patienten måste vara väl informerad och kunna ta aktiv del i behandlingen. Det är synnerligen viktigt att patienten är medveten om hur effekten av warfarin kan påverkas av andra läkemedel och även viss föda. Medicineringen med warfarin pågår för de flesta upp till ett halvår eller längre.

En person med misstänkt lungemboli måste snabbt till sjukhus och behandlas med antikoagulantia. Svårt medtagna lungembolipatienter som är i chock behandlas idag med propplösande (trombolytiska) läkemedel, en avancerad behandling med risk för blödning.

Risken för allvarliga biverkningar gör behandlingen vid venös tromboembolism komplicerad. Vid alltför låg dos av antikoagulantia finns risk för att trombosens byggs på. En alltför hög dos ökar blödningsrisken, vilket bl a kan leda till hjärnblödning med dödlig utgång.

I det följande redovisas en sammanfattning av rapportens viktigaste slutsatser om behandling.

Akut antikoagulantibehandling

Risken för nya trombosar minskar om behandlingen inleds med ofraktionerat heparin jämfört med enbart behandling med antikoagulantia i tablettform (Grad 2). För patienter med djup ventrombos har lågmolekylärt heparin minst lika god effekt som ofraktionerat heparin när det gäller att minska risken för återfall (Grad 1). Vid behandling av lungemboli är lågmolekylärt heparin lika effektivt som ofraktionerat heparin för att minska risken för återfall (Grad 2). Denna effekt har dock inte bekräftats vid massiv lungemboli.

Poliklinisk behandling av djup ventrombos med lågmole-

kylärt heparin är likvärdig med behandling på sjukhus med ofraktionerat heparin avseende risk för ny blodpropp, lungemboli, allvarlig blödning och dödlighet (Grad 2). Lågmolekylärt heparin är bättre än ofraktionerat heparin vid behandling av proximal djup ventrombos (blodpropp i lår eller bäcken) med hänsyn till dödlighet, återfall eller allvarlig blödning (Grad 2). Blödningsrisken är över huvud taget mindre vid behandling med lågmolekylärt heparin än med ofraktionerat (Grad 2).

Behandling med en enda daglig injektion, i stället för två, av lågmolekylärt heparin ger lika god effekt vid ventrombos (Grad 1) som vid lungemboli (Grad 3).

Underlag saknas för att jämföra effekt och säkerhet av olika sorters lågmolekylärt heparin (Grad 4).

Sekundärprofylax med K-vitaminantagonister

Eftersom det tar fyra till fem dygn innan K-vitaminantagonister ger effekt används de inte för akutbehandling vid djup ventrombos eller lungemboli, där heparinerna är standard, utan i stället som sekundärprofylax efter en trombos, där de minskar risken för återfall (Grad 1). Det är ingen påvisbar skillnad om denna sekundärprofylax sätts in akut eller med fördröjning (Grad 1).

Med högre dos i början av behandlingen och dagliga kontroller och uppföljning kan vårdtiden för ineliggande patienter förkortas med bibehållen säkerhet och effekt (Grad 3). Sekundärprofylax under längre tid, högst sex månader, ger färre återfall än behandling under kortare tid och är lika säker för de patienter som haft sin första blodpropp eller lungemboli (Grad 1). Vid en trombos som är begränsad till underbenet, och där den bakomliggande orsaken (till exempel gipsning) undanröjts, ger sex veckors behandling lika god effekt som längre tids behandling (Grad 3). Vid förnyad ventrombos ger behandling under sex till tolv månader ett bra skydd, men vid avsevärt längre behandlingstider ökar blödningsrisken påtagligt (Grad 3).

Om patienten, efter utbildning och med stöd från specialistmottagning, själv utför testning och dosering är sekundärprofylax med antikoagulantia i tablettform, warfarin, lika säker som om den sköts av en specialiserad mottagning (Grad 2).

Sekundärprofylax med lågmolekylärt heparin

Sekundärprofylax i tre till sex månader med lågmolekylärt heparin har samma effekt som warfarin när det gäller risken för återfall under behandlingstiden och inom ett år efter den första blodproppen (Grad 2). Behandlingsmetoderna är också likvärdiga om man ser till risken för blödning under behandlingstiden (Grad 3). Sekundärprofylax med injektioner kan vara en fördel när det är tveksamt om patienten själv har möjlighet att medverka i behandlingen och det därför kan vara svårt att övervaka effekten av warfarin.

Propplösande behandling (trombolys)

Behandling med propplösande eller trombolytiska läkemedel (av samma typ som idag rutinmässigt ges vid vissa former av hjärtinfarkt) innebär alltid en risk för blödningskomplikationer som är större än vid heparinbehandling. Vinsterna med behandlingen måste därför nogta vägas mot riskerna.

Trombolys vid lungemboli med cirkulatorisk chock minskar dödligheten jämfört med enbart heparinbehandling (Grad 3). Det finns visst stöd för att propplösande behandling vid djup ventrombos minskar utveckling av posttrombotiska symtom (Grad 3). Trombolys leder till fler blödningskomplikationer än behandling med heparin vid djup ventrombos (Grad 1) och lungemboli (Grad 2).

Vena cava-filter

Den vetenskapliga dokumentationen av värdet med olika former av filter i de stora hålvenerna, s k vena cava-filter, för att

förhindra lungemboli är bristfällig (Grad 4). Filtren minskar varken dödligheten eller risken för återfall jämfört med behandling med ofraktionerat heparin (Grad 3) och kan på längre sikt leda till djup ventrombos (Grad 3).

Hälsoekonomiska aspekter

Behandling av blodpropp i en ven med lågmolekylärt heparin ger lägre kostnad per patient än behandling med ofraktionerat heparin (Grad 2). Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma om kostnaden blir lägre för att behandla och följa upp patienter med blodpropp vid en specialmottagning än vid en vanlig mottagning på sjukhus eller inom primärvård (Grad 4).

Graviditet

I samband med graviditet förändras blodets koagulationsegenskaper; flera substanser som stimulerar koagulation ökar och hämmande substanser minskar. En gravid kvinna av tusen drabbas av ventrombos, och lungemboli är en av de vanligaste dödsorsakerna i samband med graviditet. Kejsarsnitt ökar risken för trombos. Sedan 1970-talet, då tidig mobilisering av nyförlösta mödrar infördes, har antalet dödliga lungembolier minskat, sannolikt till följd av ökad mobilisering och större användning av trombosprofylax. Tidigare trombos, liksom ärftlig eller förvärvad benägenhet att utveckla ventrombos, innebär en ökad risk (Grad 2). För den som tidigare drabbats är risken för återfall under graviditet däremot låg om ärftlig benägenhet saknas och tidigare trombos var relaterad till övergående riskfaktorer, t ex trauma (Grad 2).

Det finns goda möjligheter att ställa en säker diagnos på blodpropp i en ven eller lungkretsloppet hos modern utan att fostret skadas av strålning eller kontrastmedel, men det kräver en omsorgsfull teknik. Ultraljud och magnetresonanstomografi ger ingen strålning; även flebografi och spiraldator-tomografi kan användas. Eftersom nivåerna av D-dimer är förhöjda under graviditet är en sådan mätning inte till nytta för att utesluta ventrombos eller lungemboli.

Ofraktionerat eller lågmolekylärt heparin passerar (till skillnad från warfarin) inte moderkakan (Grad 2) och ger inga missbildningar eller andra negativa effekter på barnen (Grad 2). Det vetenskapliga underlaget för att jämföra såväl profylax som behandling med ofraktionerat respektive lågmolekylärt heparin är bristfälligt (Grad 4). I praxis föredras lågmolekylärt heparin under graviditet eftersom det är enklare att använda och medför mindre risk för benskörhet än ofraktionerat heparin.

Cancer

Cancer är vanligt hos patienter med venös tromboembolism. Eftersom cancerdiagnosen ibland föregås av en ventrombos har man diskuterat att redan vid blodproppsdiagnosen börja leta efter en eventuell tumorsjukdom. Det vetenskapliga underlaget är emellertid bristfälligt för att värdera nyttan av bred screening för cancer hos patienter med venös tromboembolism (Grad 4). Man har inte kunnat påvisa att upptäckten av tumörer vid en sådan utredning inverkar på patientens prognos.

Vid operation av cancer kan det behövas högre doser av hepariner och lågmolekylärt heparin för att förebygga ventrombos (Grad 3), och förlängd profylax efter operation ger bättre skydd (Grad 3). Sekundärprofylax kan vid behov ges med lågmolekylärt heparin i stället för warfarin (Grad 3).

Omvårdnad

Litteratursökningen visar en stor brist på forskning när det gäller specifika omvårdnadsinsatser vid såväl djup ventrombos som lungemboli. Tidig mobilisering och rörelseträning är rutin efter kirurgi och svår sjukdom, men underlaget är bristfälligt för att vetenskapligt värdera huruvida det förebygger venös tromboembolism (Grad 4). Patienter med blodpropp i

knä, lår eller bäcken, proximal ventrombos, har mindre obehag av bensvullnad och smärta om de är uppe och går med kompression än om de ligger till sängs (Grad 2). Vid djup ventrombos orsakar inte tidig mobilisering och kompressionsbehandling fler lungembolier än strikt sängläge (Grad 3).

Utredning av bakomliggande biokemiska orsaker

Det finns flera, framför allt ärftliga, rubbningar som kan leda till ökad risk för blodpropp. En viktig fråga är i vilken omfattning patienten med blodpropp skall utredas med avseende på dessa bakomliggande orsaker. För närvarande har de flesta koagulationscentra valt att utreda trombospatienter där sannolikheten att hitta en rubbning är hög, dvs hos patienter som är yngre än 50 år, patienter som tidigare drabbats av trombos och i de fall där det finns anhöriga med trombossjukdom. •

SUMMARY

Prevention, diagnosis, and treatment of venous thromboembolism – a systematic review
Läkartidningen 2002;99:3590-4

Venous thromboembolism (VTE) causes more than 1 000 deaths and leads to the admission to hospital of 11 000 patients each year in Sweden. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism is therefore of great importance. Diagnosis is difficult as the symptom profile is diffuse and difficult to interpret. Acute treatment and secondary prophylaxis are complicated as the risk of severe bleeding is great. A systematic review was carried out of the literature on prevention, diagnosis and treatment of VTE. Only randomized controlled studies were included and, to assess diagnostic methods, only studies with an independent comparison with a known reference method. Approximately 1 300 scientific studies met the requirements for high scientific quality. The scientific evidence strongly suggests that low molecular weight heparin can replace unfractionated heparin in preventing and treating venous thrombosis and pulmonary embolism. Treatment with a single daily injection, rather than two, of low molecular weight heparin yields equally favorable effects. The risk for hemorrhage is lower with low molecular weight heparin and management is simpler, which facilitates outpatient treatment. Longer-term secondary prophylaxis with warfarin reduces the risk for relapse, but several years of treatment also increases the risk for severe hemorrhage. The presence of treatment-demanding VTE can be excluded in outpatients by combining the assessment of clinical probability, using clinical decision rules, with measurement of D-dimer. Thorough ultrasonic examination of the leg and a CT scan of the pulmonary vessels usually provide sufficient diagnostic reliability, which strongly supports the use of these methods in clinical practice. It is not meaningful to conduct extensive investigations of patients with venous thrombosis to find possible underlying cancer. It is essential to develop more cost-effective methods to investigate genetic predisposition for thrombosis.

Correspondence: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), Box 5650, SE-114 86 Stockholm, Sweden (mats.eliasson@nll.se).