

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care



SBU:s slutsatser

- *Blodpropp i en ven, ventrombos, är vanligt och medför avsevärda risker för såväl långvarigt lidande som död*

Djupa ventromboser som slitits loss, vandrat till lungorna och blockerat cirkulationen, lungembolier, orsakar årligen mer än 1 000 dödsfall och är den vanligaste enskilda dödsorsaken vid såväl graviditet som kirurgiska ingrepp utan profylax. Med stigande ålder ökar risken för att drabbas av sjukdomen som då också är vanligare hos män; i yngre åldrar överväger kvinnor. Mer än 11 000 personer vårdas varje år på sjukhus för ventrombos eller lungemboli och antalet läkarbesök i öppen vård uppskattas till cirka 40 000 per år. På längre sikt drabbas många av bensvullnad, åderbräck och svåråterläkta bensår (sjukdomstillstånd som dock inte berörs i denna rapport).

SBU:s 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.

- *Ventrombos går i viss mån att förebygga, i första hand genom behandling med blodförtunnande medel, antikoagulantia, i samband med kirurgiska ingrepp*

Hos var femte person som drabbas finner man emellertid ingen utlösande orsak och därmed är det för närvarande svårt att förebygga allt insjuknande. Nyttan av släktutredning vid misstänkt ärftlig benägenhet för blodpropp är bristfälligt belagd.

- *Blodpropp i en ven eller i lungkretsloppet misstänks ofta vid bensvullnad eller plötslig andnöd men diagnostiken är komplicerad*

De diagnosmetoder som hittills varit rutin har antingen varit komplicerade, smärtsamma eller inte tillgängliga dygnet runt, varför diagnostiken inte varit optimal. Nya metoder som dels är lindrigare för patienten, dels tillgängliga på nästan alla sjukhus kan med tillräcklig säkerhet bekräfta eller utesluta blodproppar.

- *Ventrombos kan behandlas med god effekt och risken för nya proppar minskas genom sekundärprofylax*

Behandling med blodförtunnande medel är förenad med ökad risk för allvarliga blödningar. Därför måste sjukvården upprätthålla en hög kunskapsnivå och vara välorganiserad för att övervaka och styra behandlingen. Patienten måste vara väl informerad och kunna ta aktiv del i behandlingen.

Att förebygga ventrombos

- Det finns flera läkemedel som förebygger blodpropp i samband med kirurgiska ingrepp men värdet av dessa läkemedel vid icke-kirurgiska tillstånd är oklart.
- Det vetenskapliga underlaget talar starkt för att lågmolekylärt heparin kan ersätta ofraktionerat heparin såväl vid förebyggande som vid behandling av blodpropp.
- Acetylsalicylsyra har ringa förebyggande effekt och nyttan av kompressionsstrumpor och vadmuskelpumpning varierar med den kliniska situationen.
- Patienter med cancer behöver intensivare förebyggande insatser under längre tid.
- Läkare eller barnmorska ska bedöma risk för ventrombos vid graviditet och före behandling med östrogen, som p-piller eller efter menopausen.

- Det är angeläget att utveckla bättre metoder för att förutsäga risken för trombos vid kirurgiska ingrepp så att de som löper högre, respektive lägre risk kan identifieras för en differentierad profylax.
- Det är angeläget att studera effekten av icke-farmakologiska metoder hos patienter med ökad blödningsrisk.

Att diagnostisera ventrombos och lungemboli

- Flera metoder kan användas för att med god säkerhet diagnostisera eller utesluta ventromboser i ben och lungor.
- 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 lungkärnen har i de flesta fall en tillräcklig diagnostisk säkerhet – något som starkt talar för dessa metoders användning i klinisk praxis.
- Det är angeläget att i Sverige pröva modeller som inkluderar olika diagnostiska metoder för att visa vilka modeller som är säkrast och mest kostnadseffektiva.

Att behandla ventrombos och lungemboli

- 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.
- Akut propplösande behandling räddar liv vid lungemboli med cirkulatorisk chock.

- Det är angeläget att utvärdera nya koagulationshämmande medel i tablettform som skulle kunna minska behovet av övervakning med blodprover.

Att utreda risker för och orsaker till ventrombos och lungemboli

- Det är endast när det gäller patienter som är unga, som tidigare haft trombos eller som har nära släktingar med trombos, som det kan vara meningsfullt att göra omfattande utredningar för att kartlägga ärftliga rubbningar av koagulationen.
- Det är inte meningsfullt att göra omfattande utredningar av patienter med ventrombos för att hitta eventuellt bakomliggande cancer.
- Det är angeläget att ta fram kostnadseffektivare metoder för att utreda ärftlig benägenhet för trombos.

Sjukvårdens organisation

- Den angelägnaste uppgiften i dag är att utbilda sjukvårdspersonal för att kvalitetsutveckla den behandling med antikoagulationshämmande medel som sker över lång tid vid mottagningar på sjukhus eller vårdcentral.
- Efter utbildning kan vissa patienter själva mäta, övervaka och dosjustera sin behandling med antikoagulantia med god effekt och små blödningsrisker. Det är angeläget för svensk sjukvård att utveckla denna vårdform.
- All sjukvårdspersonal bör vara väl informerad om de speciella risker och komplikationer som är förenade med behandling med blodförtunnande läkemedel.
- Det är viktigt att sjukvårdande personal har kännedom om patientgrupper med risk att utveckla venös tromboembolism och när det därför är nödvändigt att sätta in förebyggande behandling. Såväl inom

sjukvård som kommunal vård är det av vikt att personalen känner till symtomen på ventrombos och lungemboli.

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

Inledning

Blodets unika förmåga att levara sig (koagulera) och därigenom stoppa en blödning och påbörja läkningen av ett sår är av avgörande betydelse för våra möjligheter att överleva. Varje dag lagas flera små skador i blodkärlen i ett ständigt pågående reparationsarbete.

I denna process samverkar mer än ett 50-tal olika substanser i blod och vävnader. Vissa har till uppgift att stimulera blodet att koagulera då vi skadas. Andra ska förhindra att blodet koagulerar inne i kärlen och lösa upp eventuellt redan levrat blod.

Om den känsliga balansen mellan stimulerande och hämmande substanser rubbas kan det få direkt livshotande konsekvenser. Levrat blod i kärlen kan bilda proppar, trombosor, som medför att cirkulationen försämras eller, i värsta fall, helt upphör. Om däremot de propplösande substanserna överväger kan det ge farliga inre blödningar.

Venös tromboembolism är ett sammanfattande namn på sjukdomar som orsakas av trombos i venerna, de blodkärl som för blodet till hjärtat. I venerna finns cirka tre fjärdedelar av allt blod i kroppen.

Varje år får cirka 8 000 personer i Sverige diagnosen *djup ventrombos*, dvs trombos i en djupt liggande ven. Proppen sitter oftast inne i en ven i vaden eller 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 byggas 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 så kallade embolier kan då följa med blodet, det venösa återflödet, genom hjärtat och ut i lungorna där proppen fastnar och cirkulationen helt eller delvis blockerar med försämrad 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 cirka 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 svårålkta bensår på underbenen. Närmare hälften av alla patienter med symtom på djup ventrombos drabbas av detta så kallade posttrombotiska syndrom som innebär stort lidande för den enskilde och tar omfattande sjukvårdsresurser i anspråk.

Mot den här bakgrunden är det av utomordentligt stor vikt att förebygga djup ventrombos och 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 är det fler män än kvinnor som drabbas; fram till 40–50 års ålder överväger däremot kvinnor.

- Inaktivitet, nedsatt rörlighet. Långvarigt sängläge vid svår sjukdom som stroke eller långdragna infektioner. 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.
- Koagulationsrubbnig; ofta medfödd brist på vissa koagulationshämmare. Förekommer i upp till 30 procent av fallen och är ofta en bakomliggande orsak, även om det är andra av de här uppräknade faktorerna som utlöser själva trombosen.
- Nära anhörig med trombosjukdom; ofta, men inte alltid orsakad av väl definierade ärftliga brister på koagulationshämmare.
- P-pilleranvändning och östrogenbehandling efter menopausen ökar risken, men från en mycket låg nivå varför det absoluta antalet som drabbas är litet.
- Gravitet 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. Som exempel kan nämnas att av patienter med symtom på djup ventrombos har cirka varannan även lungembolier utan symtom.

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, t ex i samband en operation, kan det handla om timmar. Var tionde patient med symtom på lungemboli avlider inom en timme efter symtomdebut och hinner sällan eller aldrig få behandling.

Det är dessvärre inte ovanligt att en opererad patient, utan några som helst symtom på blodproppsbildning i benen, drabbas av en allvarlig, ibland dödlig lungemboli flera dagar efter hemkomsten från sjukhuset.

Praxis

En enkätundersökning av svensk praxis visade att en majoritet av svenska sjukhus har någon form av vårdprogram eller riktlinjer för hur venös blodproppssjukdom ska handläggas. Flebografi var den vanligaste metoden för att ställa diagnosen ventrombos. När det gällde att diagnostisera lungemboli dominerade skintigrafi på dagtid och datortomografi på jourtid. På behandlingssidan användes vanligen lågmolekylärt heparin, eller möjligen ofraktionerat heparin, i kombination med antikoagulantia i tablettform.

Blodproppslösande behandling, trombolys, användes undantagsvis. Medvetenheten om vikten av profylax var relativt stor och där dominerade lågmolekylärt heparin.

Samhällets kostnader

Mer än 11 000 personer måste varje år vårdas på sjukhus för lungemboli, djup ventrombos eller båda dessa sjukdomar. Antalet läkarbesök i öppen vård uppskattas till cirka 40 000 per år.

Samhällets kostnader för sjukdomar som orsakas av venös tromboembolism beräknas år 1999 ha varit drygt en halv miljard kronor. Tre fjärdedelar var direkta kostnader för slutna vård på sjukhus, öppen vård i det akuta skedet, läkarbesök för att följa upp behandlingen, läkemedel etc. Därtill kommer eventuella kostnader för kommunal sjukvård samt social service. Av de indirekta kostnaderna svarade förtidspensionering för den största andelen, följt av ökande kostnader för sjukfrånvaro.

Projektets uppläggning

Projektgruppen har granskat de metoder som finns tillgängliga i Sverige för förebyggande, diagnostik och behandling av venös trombos i de nedre extremiteterna samt lungemboli hos vuxna. Studier avseende barn eller sena komplikationer, som det så kallade posttrombotiska syndromet med åtföljande bensår eller kronisk lungembolism, ingår inte i projektet. Rapporten har inte systematiskt granskat effekten av förebyggande verksamhet baserad på screening av personer med ärftliga former av tromboembolism. I rapporten ingår inte granskning av förebyggande åtgärder i form av insatser mot riskfaktorer som övervikt eller inaktivitet. (I SBU-rapporten nr 160, Fetma – problem och åtgärder, belyses metoder mot övervikt. Den ökade risken för proppar i samband med östrogenbehandling diskuteras i SBU-rapport nr 159: Behandling med östrogen).

Rapporten har sammanställts av en grupp om 16 personer. Litteratursökningen har omfattat samtliga studier som publicerats fram till sommaren år 2001. Enbart i databasen Medline återfinns cirka 50 000 studier av venös tromboembolism.

Gruppen har gjort ett urval av studier som har hög vetenskaplig kvalitet. Urvalet har koncentrerats till så kallade randomiserade, kontrollerade studier, dvs studier där man slumpmässigt fördelat patienterna till olika typer av behandling för att analysera vilken behandling som ger bäst resultat. För utvärdering av diagnostiska metoder krävdes att studien gjort en oberoende jämförelse med en erkänd referensmetod.

Följande frågor stod i förgrunden för gruppens arbete:

- Hur stort är problemet med venös tromboembolism?
- Vilka är samhällets kostnader för sjukdomen?
- Finns det speciella riskgrupper för att utveckla venös tromboembolism?
- Vilka metoder bör användas för att diagnostisera sjukdomen?
- Finns det metoder för att förebygga som har bättre effekt än andra och när ska de användas?
- Hur ska venös tromboembolism bäst behandlas och under hur lång tid?
- Hur kostnadseffektiva är de olika metoderna för profylax, diagnostik och behandling?

Syntes och styrkegradering av slutsatser

Cirka 1 300 vetenskapliga studier uppfyllde kraven på hög vetenskaplig kvalitet. I dessa studier var kvinnor och män lika representerade. Studierna har granskats, värderats och sammanvägts till slutsatser enligt följande fyrgradiga skala:

- 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 styrkegrad 1, 2 eller 3.

Resultat av litteraturgranskningen

Förebyggande behandling

Att förebygga ventrombos är utomordentligt angeläget, framför allt med hänsyn till det lidande och de risker för den enskilde som sjukdomen medför. Det går att med hög precision identifiera riskgrupper och riskfaktorer enligt ovan och ge effektiv förebyggande behandling, profylax.

Risken för trombos ökar avsevärt i samband med kirurgiska ingrepp, framför allt vid ortopediska operationer i ben och bäcken och vid bukoperationer, särskilt för cancer. En viss risk för trombos finns även inom den snabbt ökande laparoskopiska kirurgin ("titthålskirurgi"), där operationstiderna ofta är längre än vid traditionell kirurgi och där patienten i många fall är placerad i en sådan ställning att blodet ansamlas i benen.

För att förhindra att det bildas trombos, men också vid behandling av manifest trombos, ges oftast injektioner med antikoagulantia (tidigare ofta felaktigt benämnda "blodförtunnande medel") i form av heparin, som dels minskar blodets förmåga att koagulera, dels är inflammationshämmande. Heparin är ett kroppseget ämne och framställs som läkemedel i olika utföranden med delvis skilda farmakologiska egenskaper.

Den ursprungliga formen, så kallat 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, så kallade 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 effekten med laboratorieprover 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 operation. Detta gäller i viss mån också vid en del medicinska sjukdomstillstånd som akut hjärtinfarkt och akut ischemiskt stroke, blodpropp i hjärnan.

Den enklaste åtgärden för att minska risken för blodpropp efter operation är annars att så snart som möjligt aktivera patienten. Stillasittande och stillaliggande ökar risken för propp. Det är av samma anledning som passagerare på längre flygturer uppmanas gå upp och vandra runt med jämna mellanrum och gärna röra på fötterna och benen när de sitter.

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

Allmänkirurgi, gynekologi, urologi, thorax-, kärl- och neurokirurgi

Det finns starkt vetenskapligt stöd för att profylax med ofraktionerat heparin i låg dos minskar risken för djup ventrombos utan symtom liksom risken för alla typer av lungemboli (Grad 1) och att det 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 lungembolism men underlägset som profylax mot djup ventrombos (Grad 1).

Resultaten är motstridiga när det gäller möjligheten att förebygga symptomfria 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 för djup ventrombos liksom risken för alla typer av 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 symptom (Grad 1).

Profylax med ofraktionerat heparin ger fler blödningskomplikationer än placebo (Grad 2), men lågmolekylärt heparin medför inte fler blödningar än ofraktionerat heparin (Grad 1).

En längre tids behandling med lågmolekylärt heparin efter själva sjukhusvistelsen minskar ytterligare risken för djup ventrombos och lungembolism (Grad 2).

Dextran är likvärdigt med lågmolekylärt heparin som profylax mot lungembolism (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 kompressionsstumpor gör (Grad 2).

Akut hjärtinfarkt

Studier från 1970- och 1980-talet 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. I dag 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 stroke som beror på nedsatt blodcirkulation, så kallat 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 storleksordning (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).

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, rutinprover, 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 tester 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 punktioner 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 lungembolism. 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 bara utförs 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, skonsam för patienten och utrustningen finns, förutom på universitets- och länsjukhus, på allt fler länsdelssjukhus. Metoden är mycket snabb: med så kallad spiraldatortomografi är det möjligt att undersöka lungorna på 10–30 sekunder.

D-dimer är en nedbrytningsprodukt av äggviteämnet fibrin som ingår i en propp och därmed indirekt en indikator för blodpropp. Mätningen kan göras på flera olika sätt, med varierande tillförlitlighet, och analysen av proverna 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. I flera europeiska länder används screening med D-dimer som rutinmetod för att så tidigt som möjligt utesluta blodpropp och därmed minska både utredningskostnader och omotiverad behandling.

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 som av tradition använts för att fastställa diagnosen.

Flebografi är referensmetod för djup ventrombos och 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 rutinprover) 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 själva 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 inläggande 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, då 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 både vid 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).

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 även behandling med antikoagulantia i tablettform. I Sverige finns i dag endast ett sådant medel registrerat, en K-vitaminantagonist med warfarin som verksamt substans. Effekten av warfarin är ytterst individuell. För att ställa in rätt dos och minimera risken för blödning krävs återkommande provtagningar med dagars-veckors intervaller. 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 patienter med lungemboli som är i chock behandlas i dag med propplösande (trombolytiska) läkemedel, en avancerad behandling med risk för blödning.

Risken för allvarliga biverkningar gör behandlingen vid venös tromboembolism komplicerad. Vid för låg dos av antikoagulantia finns risk för att trombosen byggs på. För 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 tromboser 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 lågmolekylärt heparin är likvärdigt 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 knä, 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) och 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 4–5 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 (t ex gipsning) undanröjts ger sex veckors behandling lika god effekt som längre tids behandling (Grad 3). Vid förnyad ventrombos ger behandling 6–12 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 3–6 månader med lågmolekylärt heparin har samma effekt som warfarin när det gäller risken för återfall under behandlingstiden och inom 1 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 kan vara svårt att övervaka effekten av warfarin.

Propplösande behandling (trombolys)

Behandling med propplösande eller trombolytiska läkemedel (av samma typ som i dag rutinmässigt ges vid vissa former av hjärtinfarkt) innebär alltid en risk för blödningskomplikationer som är större än vid heparinbehandling och vinsterna med behandlingen måste noga 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 cavafilter

Den vetenskapliga dokumentationen av värdet med olika former av filter i de stora hålvenerna, så kallade vena cavafilter, för att förhindra lungemboli är bristfällig (Grad 4). Filtren minskar inte 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 och 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, MRT, ger ingen strålning men även flebografi och spiraldatortomografi 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 fostret (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 förekommande hos patienter med venös tromboembolism. Eftersom cancerdiagnosen ibland föregås av en ventrombos har man diskuterat att redan vid blodproppsdiagnosen börja leta efter en eventuell tumörsjukdom, så kallad screening. 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 eller överlevnad.

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). För patienter med cancer kan detta inte minst vara en praktisk lösning.

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 om det förebygger venös tromboembolism (Grad 4).

Patienter med blodpropp i 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 ska utredas med avseende på dessa bakomliggande orsaker. Värdet av breda utredningar har dock ofta ifrågasatts. 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 trombosjukdom.