



# Klínískar leiðbeiningar um greiningu og meðferð bláæðasegasjúkdóma

I. útgáfa  
Febrúar 2009

Agnes Smáradóttir  
Brynjar Viðarsson  
Elísabet Benedikz  
Halldór Benediktsson  
Hrönn Harðardóttir  
Óskar Einarsson

Efnisyfirlit	1
Formáli	3
Skammstafanir og orðskýringar	3
Kafla I. Áhættuþættir bláæðasegasjúkdóma	4
Kafla II. Bláæðasegar í ganglimum	6
Einkenni djúpbláæðasega	6
Líkindaskor Wells fyrir DVT	7
Rannsóknir vegna DVT	7
Kafla III. Blóðsegarek til lungna	10
Einkenni blóðsegareks til lungna	10
Líkindaskor Wells og uppvinnsla PE	11
Flæðiskema rannsókna vegna PE	12
Kafla IV. Meðferð bláæðasegasjúkdóma (VTE)	13
Eftirsega heilkenni	14
Meðferðarlengd	14
Kafla V. Meðferð á lífshættulegri PE	15
Viðauki I. Greining og meðferð bláæðasegasjúkdóma í sérstökum tilfellum	17
Viðauki II. Greining og meðferð bláæðasega í griplimum	19
Viðauki III. Ábendingar fyrir rannsóknum á arfbundinni segahneigð	20
Viðauki IV. Myndgreining á djúpbláæðasega í útlimum	22
Viðauki V. Myndgreining á blóðsegareki til lungna	23
Viðauki VI. D-dímer. Áreiðanleiki mæliaðferða, forspárgildi og notkun	24
Heimildir	25



## Formáli

Tilgangur þessara leiðbeininga er að gera greiningu og meðferð bláæðasegasjúkdóma (venous thromboembolism, VTE) markvissari. Þær byggja á gagnreyndum rannsóknum og viðurkenndum leiðbeiningum um meðferð þessara sjúkdóma. Einkum höfum við tekið mið af leiðbeiningum British Society for Haematology og British Thoracic Society sem og leiðbeiningum frá American College of Chest Physicians sem voru gefnar út í júní 2008. Reynt hefur verið gera leiðbeiningarnar aðgengilegar og notendavænar. Í því skyni hefur þeim verið kaflaskipt og ýmsar viðbótarupplýsingar settar í viðauka. Þá voru helstu atriði leiðbeininganna tekin saman í töflum. Þá er stefnt að því að þær verði ávallt uppfærðar eftir því sem nýjar upplýsingar koma fram og er fyrsta endurskoðun fyrirhuguð í árslok 2010.

### Skammstafanir og orðskýringar

Í texta eru notaðar nokkrar erlendar skammstafanir en komin er nokkur hefð á notkun þeirra hérlendis og því er kosið að láta þær halda sér.

- DVT, deep venous thrombosis; djúpbláæðasegi.
- FVL, Factor V Leiden
- PE, pulmonary embolism; blóðsegarek til lungna.
- LMWH, low molecular weight heparin, léttheparin
- UFH, unfractionated heparin; óklofið heparín
- VKA, vitamin K antagonists; K-vítamín hemlar, kúmadín sambönd
- VTE, venous thromboembolism; bláæðasegasjúkdómar; bláæðasegar og segarek

### Umsagnaraðilar:

Guðmundur Daníelsson, Hildur Harðardóttir, Ragnar Daníelsson, Runólfur Pálsson, Páll Torfi Öundurson, Pétur Hannesson, Sigurður B. Þorsteinsson, Rannveig Einarsdóttir og Ari Jóhannesson

### Febrúar 2009

Agnes Smáradóttir, Brynjar Viðarsson, Elísabet Benedikz, Halldór Benediktsson, Hrönn Harðardóttir og Óskar Einarsson.

## Áhættuþættir bláæðasegasjúkdóma

Áhættuþættir bláæðasegasjúkdóma (venous thromboembolic disease, VTE) eru teknir saman í töflu 1<sup>1,2</sup>. Tíðni VTE hækkar með aldri en ekki er ljóst hvort aldur er sjálfstæður áhættuþáttur<sup>3,2</sup>. Skurðsjúklingar eru stór áhættuhópur en skilvirk notkun fyrirbyggjandi meðferðar hefur dregið verulega úr tíðni VTE í kjölfar aðgerða<sup>3</sup>. Á síðustu árum hefur athygli beinst að öðrum áhættuþáttum á borð við hormónameðferð, langferðalög, illkynja sjúkdóma og segahneigð. Ekki hefur tekist að sanna tengsl reykinga við segahneigð<sup>4</sup>. Sterkustu áhættuþættirnir eru fyrri saga um VTE og illkynja sjúkdómar.

**Tafla I Áhættuþættir bláæðasegasjúkdóma**

<b>Meiriháttar áhættuþættir (RR 5-20):</b>	
<b>Skurðaðgerðir*</b>	Stærri kviðarhols- og grindarholsaðgerðir Liðskiptaaðgerðir (mjaðmir, hné) Gjörgæsla eftir skurðaðgerðir
<b>Meðganga</b>	Seinni hluti meðgöngu Keisaraskurður Sængurlega
<b>Útlímir</b>	Beinbrot Æðahnútar
<b>Illkynja sjúkdómar</b>	
<b>Rúmlega</b>	Sjúkrahúslega Hjúkrunarstofnun
<b>Ýmislegt</b>	Fyrri saga um VTE
<b>Minniháttar áhættuþættir (RR 2-4):</b>	
<b>Hjarta- og æðasjúkdómar</b>	Hjartagallar Hjartabilun Háþrýstingur Grunnbláæðasegar Miðbláæðaleggir
<b>Östrógen</b>	Getnaðarvarnalyf Kynhormónameðferð
<b>Ýmislegt</b>	Langvinn lungnateppa Taugasjúkdómar Segahneigð, meðfædd eða áunnin Langferðalög þar sem seta er löng Offita Annað †
RR = relative risk (hlutfallsáhætta) *mjög dregur úr áhættu þegar segaforvörn er beitt. † Bólgujúkdómar í þörmum, nýrungahelkenni, blóðskilunarmeðferð, Myeloproliferatífir sjúkdómar, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Behçets sjúkdómur.	

Sannað er að kvenhormónameðferð eykur líkur á VTE. Einkum á þetta við þriðjukynslóðar getnaðarvarnarlyfin<sup>5,6,7,8</sup>. Samkvæmt nýlegri rannsókn reyndist einungis aukin áhætta hjá konum sem tóku östrogenlyf í töfluformi en ekki í formi forðaplásturs. Þá skipti einnig talsverðu máli hvaða prógesterón var notað<sup>9</sup>.

Þrjár stórar rannsóknir hafa sýnt fram á að bláæðasegarek til lungna er sjaldgæfara á meðgöngu en áður var talið (1-2 /7000 meðgöngur)<sup>10,11</sup>.

Langferðalög (flug og bílferðir 8 klst. eða lengri) eru talin auka líkur á VTE tvö til fjórfalt<sup>10,11,12,13,14</sup>.

Skimun fyrir meðfæddri eða áunninni segahneigð skal aðeins gera samkvæmt tilteknum ábendingum<sup>18,19</sup>. Arfblendni fyrir Factor V Leiden (FVL) er algengasta orsök arfgengrar segahneigðar og eru 5% Evrópubúa arfblendnir en 0,2 % arfhreinir. Um 20% sjúklinga sem greinast með VTE reynast hafa þennan erfðagalla. Hætta á VTE vegna FVL er allt að fimmföld hjá arfblendnum einstaklingi en 10-80 föld hjá arfhreinum einstaklingi<sup>15</sup>. Oftast þarf þó einnig áunninn áhættuþátt til að valda VTE<sup>14,16</sup>. Nánar er rætt um arfgenga og áunna segahneigð í viðauka III. Þar er einnig að finna ábendingar og aðferðir við uppvinnslu og meðferð vegna gruns um segahneigð.

Illkynja sjúkdómar er algengasta ástæða áunninnar segahneigðar, og hafa 7-12% þeirra sem greinast með VTE undirliggjandi krabbamein<sup>17</sup>. Þetta hefur vakið upp þá spurningu um hvort skima eigi fyrir undirliggjandi illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum með sjálfsprottna VTE. Rannsóknir hafa þó ekki bent til þess að uppvinnsla umfram góða sögutöku og líkamsskoðun auk almennra blóðrannsókna og þeirra viðbótar-rannsókna sem líkamsskoðun og niðurstöður blóðrannsókna gefa tilefni til, skili marktækum árangri í greiningu illkynja sjúkdóma á frumstigi<sup>18,19,20</sup>.

## Kaflí II

### Bláæðasegar í ganglimum

#### Einkenni og teikn djúpbláæðasega

Djúpbláæðasegi (deep venous thrombosis, DVT) er algengt vandamál með tíðni u.þ.b. 1/1000/ár<sup>21,22,23,24</sup>. DVT er oft einkennalaus. Við greiningu hefur helmingur sjúklinga með DVT þegar fengið blóðsegarek til lungna<sup>25</sup>. Einkenni og teikn DVT eru tekin saman í töflu 2<sup>21,26</sup>.

**Tafla 2. Einkenni og áherslur við skoðun þegar grunur er um DVT<sup>2 28</sup>**

<b>Einkenni DVT</b>
Bjúgur og/eða þroti á fótlegg eða öllum ganglimnum
Húðbreytingar: Bólga, roði, blámi, hiti
Eymsli/óþægindi í ganglim í hvíld
Verkir í kálfa við gang
Aukin æðateikning
Aukið ummál ganglims (>2-3 cm)
<b>Áherslur við líkamsskoðun</b>
<b>Hjartaskoðun:</b> BP og púls. Merki hægri hjartabilunar: Þandar hálsæðar, bjúgur, fleiðruvökvi, klofinn II hjartatónn, lifrarstækkun
<b>Öndunarfæri:</b> Aukin öndunartíðni, súrefnisþurrð. Deyfa eða núningshljóð frá fleiðru
<b>Útlimir:</b> Merki um bjúg eða bólgu í kálfa
<b>Kviður:</b> Fyrirferðir. Líffærastækkunir. Lifrarstasi. Endaþarmsskoðun.
<b>Háls:</b> Þreifa eftir eitlum og skjaldkirtli
<b>Konur:</b> Bjóstaskoðun. Íhuga innri skoðun.

## Líkindaskor Wells

Þrátt fyrir gott aðgengi að rannsóknum gegnir klínískt mat enn mikilvægu hlutverki við greiningu DVT. Líkindaskor Wells byggir á því að meta einkenni, áhættuþætti og teikn sem finnast við skoðun ásamt möguleikunum á öðrum sjúkdómsgreiningum og gefa stig skv. því. Skorið var þróað eftir rannsóknir á stórum sjúklingahópum og hefur verið sannreynt í rannsóknum í mörgum löndum. Helstu orsakir bláæðasegasjúkdóma má rekja til ástands eða aðstæðna sjúklings og byggir líkindaskor Wells mikið á þeim en einnig á klínískum einkennum og teiknum<sup>27, 28</sup>. Þá þarf einnig að huga að því hvort aðrir sjúkdómar (t.d. tognun á kálfavöðva, Bakers cysta) séu líklegri til að valda einkennum sjúklings en DVT.

Tafla 3. Líkindaskor Wells fyrir DVT	
Atriði í sögu og/eða skoðun sem gefa stig:	Stig
Krabbamein (virkur sjúkdómur eða krabbameinsmeðferð s.l. 6 mán.)	1
Gifs eða lömum	1
Rúmlega >3 dagar eða stærri aðgerðir innan 12 vikna	1
Eymsli/þroti yfir djúpum ganglimabláæðum	1
Allur ganglimurinn bólgin	1
Kálfi >3cm sverari en hinn (mælt 10 cm neðan við tuberositas tibiae)	1
Ímarkandi bjúgur á fótlegg	1
Aukin æðateikning (ekki æðahnútar)	1
Áður fengið DVT	1
Önnur greining a.m.k jafnlíkleg og DVT (t.d. slit á kálfavöðva)	-2
<b>Samtals stig:</b>	=

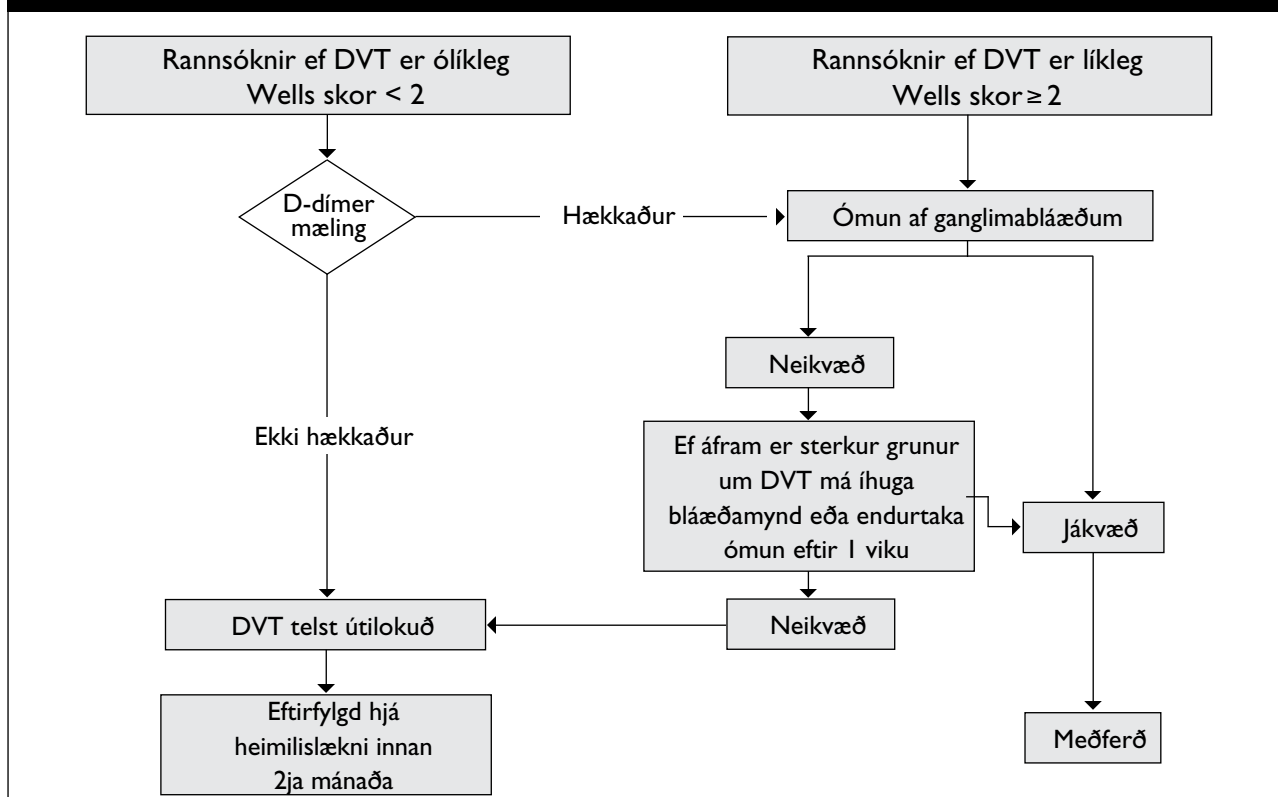
Stigafjöldi  $\geq 2$  DVT líkleg      Stigafjöldi  $< 2$  DVT ólíkleg

## Rannsóknir vegna DVT

Ef DVT telst líkleg skv. líkindaskori Wells er ábending fyrir myndrannsókn. Þá er óþarfi að mæla D-dímer þar sem myndgreiningar er þörf hvort eð er. Ef DVT telst ólíkleg skv. Wells líkindaskori er mælt með mælingu á D-dímer. Ef D-dímer reynist innan eðlilegra marka er óhætt að útskrifa sjúkling án frekari rannsókna til eftirfylgdar hjá heimilislækni. Reynist D-dímer hækkaður styður það grun um segamyndun og er þá mælt með ómskoðun. Verði ekki sýnt fram á sega með ómskoðun eða ef sú tækni er ekki fyrir hendi má gera bláæðamyndatöku ef grunsemdir um sega eru ákveðnar. Að öðrum kosti má fylgja sjúklingi eftir með endurtekinni ómskoðun eftir viku. (Sjá flæðiskema rannsókn DVT).



## Flæðiskema rannsókna DVT




### Blóðrannsóknir

Ef sýnt hefur verið fram á DVT er mælt með að gera vissar grunnrannsóknir áður en blóðþynging er hafin þ.e. mæla blóðhag, kreatínín, APTT, PT og/eða INR. Ef lifrarsjúkdómur er til staðar skal einnig meta lifrarstarfsemi. **Nytsemi D-dímer** mælinga takmarkast í raun eingöngu við Wellsskor þar sem líkur á bláæðasega eru **litlar**. Mismunandi aðferðir eru til að mæla D-dímer en aðferðir sem byggja á ELISA tækni þykja áreiðanlegar og er henni beitt á LSH.

**Tafla 4. Rannsóknir vegna DVT.**

<b>Upphafsrannsóknir:</b>
Blóðhagur Kreatínín APTT og PT
<b>Rannsóknir vegna segahneigðar*:</b>
APC mótstaða, FVL, próthrombín stökkbreyting G2021A, prótein C, prótein S, antithrombín, hómócytein, anti-cardíolípín mótefni, lúpus antikóagúlant. Þessar rannsóknir má taka fyrir upphaf meðferðar eða 2-4 vikum eftir lok blóðþyngingarmeðferðar
*Sjá viðauka III og leiðbeiningar Storkumeinamiðstöðvar LSH



Leita skal að segahneigð í völdum tilfellum. Er hér einkum átt við unga einstaklinga með VTE án þekkts áhætturþáttar. Ef ákveðið er að gera slíka rannsókn í upphafi meðferðar skal athuga að mæla þarf anti-thrombín og lúpus antikóagúlant fyrir gjöf heparíns. Prótein C og S er ekki hægt að mæla á VKA meðferð. Venjulega er þó talið fullnægjandi að framkvæma segahneigðarrannsóknina 2-4 vikum eftir lok blóðþynn-ingar meðferðar.

## **Myndgreining**

Ómun af ganglimabláæðum er kjörrannsókn til greiningar á DVT. Helstu takmarkanir ómskoðunar eru að næmi hennar er takmarkað hjá einkennalausum og við segamyndun neðan hnés auk þess er greiningaröryggi háð reynslu þess sem framkvæmir skoðunina.

Bláæðamyndataka er staðalrannsókn til að greina bláæðasega. Hún kemur til greina ef:

- 1) Ekki er mögulegt að gera ómskoðun
  - 2) Sterkur grunur er um DVT þrátt fyrir eðlilega eða óafgerandi ómskoðun
- Sjá nánari umfjöllun um myndgreiningu vegna bláæðasegasjúkdóma í viðauka IV.

### Blóðsegarek til lungna

Blóðsegarek til lungna (pulmonary embolism, PE) er algengur sjúkdómur, nýgengi 60-70/100.000/ári<sup>1</sup>. Sjúkdómurinn er vangreindur enda eru einkenni almenn og ósértæk. Dánartíðni ómeðhöndlaðs blóðsegareks-sjúkdóms er há (allt að 25%)<sup>29,30</sup>. Langvinnur lungnaháþrýstingur er alvarlegur fylgikvilli PE sem kemur fyrir hjá 3% sjúklinga<sup>31</sup>.

### Einkenni blóðsegareks til lungna

Einkenni PE eru almenns eðlis og hafa lítið næmi til greiningar. Andþyngsli og mæði eru algengustu einkennin og geta komið skyndilega. Oft er um að ræða áreynslubundna mæði. Önnur einkenni eru sjaldgæfari, sjá töflu 5.

Við líkamsskoðun er aukin öndunartíðni algengasta teiknið. Einnig sést oft aukning á hjartsláttarhraða og vægur hiti sem er þó yfirleitt <38,5 °C. Við hjartahlustun má heyra S4 eða klofinn S2. Þá er mikilvægt að líta eftir teiknum um bláæðasega í fótum ásamt auknu álagi á hægri hjartahelming svo sem þöndum bláæðum á hálsi og bjúg. Þau einkenni sem finnast við líkamsskoðun geta haft áhrif á val upphafsrannsókna og gefið vísbendingar um horfur<sup>1,29</sup>.

Tafla 5 sýnir helstu einkenni og teikn hjá sjúklingum með PE<sup>32</sup>.

Tafla 5. Einkenni og teikn sjúklinga með PE	
Andþyngsli og mæði	73%
Takverkur	66%
Hósti	37%
Blóðhósti	13%
<b>Teikn</b>	
Aukin öndunartíðni	70%
Hraður hjartsláttur	30%
S4 eða klofinn S2 við hjartahlustun	24%
Hiti	14%
Lágur blóðþrýstingur	8%

## Líkindaskor Wells og uppvinnsla PE

Að lokinni sjúkrasögu og líkamsskoðun er ávallt ábending fyrir lungnamynd, slagæðablóðgösum, almennum blóðprufum og hjartalínuriti. Þessar rannsóknir eru gerðar til að útiloka aðra sjúkdóma.

Lungnamynd er oft afbrigðileg en breytingarnar mjög ósértækar, s.s. vægur fleiðruvökvi, stækkað hjarta, samfall á lungnavef eða áberandi lungnaslagæðar<sup>33</sup>.

Mikilvægi hjartalínurits í greiningarferlinu er helst til greiningar/útilokunar á öðrum sjúkdómum<sup>34,35</sup>. Helstu breytingar á hjartalínuriti við PE eru:

- Hraður hjartsláttur
- Ósértækar ST/T breytingar
- Nýtt hægra greinrof
- SIQ3T3
- T -viðsnúningur í brjóstleiðslum
- Nýtt gáttatif

Slagæðablóðgös sýna oft lækkaðan súrefnisþrýsting, aukið A-a bil og lækkun á koltvísýringsþrýstingi. Slagæðablóðgös eru nauðsynleg í uppvinnslu sjúklunga með PE en eru ekki gagnleg til staðfestingar eða útilokunar á þeim sjúkdómi<sup>32,36</sup>.

Frekari rannsóknir byggja síðan á klínisku áhættumati. Aðlagð líkindaskor Wells var þróað í framhaldi af samnefndu skori fyrir DVT og byggir áreiðanleiki þess á stórum rannsóknum<sup>28,37,38</sup>. Mælingar á D-dímer er ekki unnt að nota til staðfestingar á eða til skimunar fyrir PE þar sem margir þættir geta haft áhrif á D-dímer til hækkunar (sbr. viðauka VI).

Tafla 6 Aðlagð líkindaskor Wells - PE<sup>37,38</sup>

	Stig
Einkenni og teikn er samrýmast DVT í ganglim (bólgin fóttur og eymsli við þreifingu)	3,0
Hjartsláttartíðni >100/mín.	1,5
Hreyfingarleysi (rúmlega í ≥3 daga) eða aðgerð s.l. 4 vikur	1,5
Fyrri saga um DVT eða PE	1,5
Blóðhósti	1,0
Illkynja sjúkdómur (fengið meðferð s.l. 6 mánuði eða á líknandi meðferð)	1,0
PE er eins líkleg/líklegri en aðrar mismunagreiningar	3,0
<b>Samtals stig:</b>	=

Ef stigafjöldi er >4: PE líkleg      Ef stigafjöldi er ≤4: PE ólíkleg

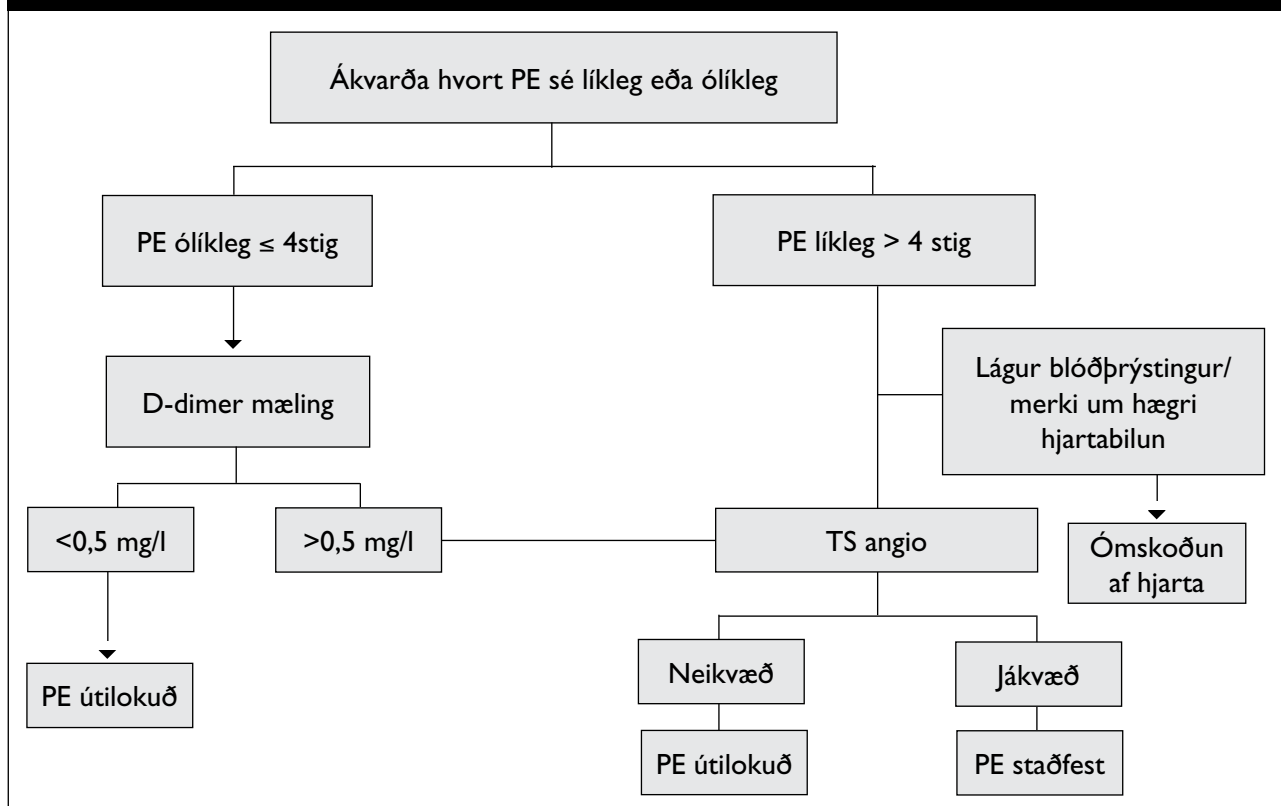
Þegar klínískur grunur um blóðsegarek til lungna er sterkur (**Wellsskor >4**) skal hefja heparín meðferð áður en greiningarrannsóknir eru gerðar nema frábending sé til staðar. Hætta á endurteknu blóðsegareki (30% dánartíðni) er talin meiri en áhættan samfara blóðþynningu (3% blæðingarhætta)<sup>39</sup> **Sé Wellsskor <4** byggist upphaf heparín gjafar á einstaklingsbundnu áhættumati. Vvarfarín er síðan bætt við þegar búið er að staðfesta blóðsegarek með rannsóknum. Sjá nánar um meðferð í kafla IV.

D-dímer á eingöngu að mæla og túlka samhliða klínisku líkindaskori.

Ef klínískt líkindaskor sjúklings er ≤4 stig og því litlar líkur á PE skal mæla D-dímer. Ef D-dímer er ekki hækkaður telst blóðsegarek útilokað með nægjanlegu öryggi. Er þá hægt að huga að frekari mismunagreiningum eða senda sjúkling heim en tryggja verður eftirlit við hæfi. Ef D-dímer reynist hækkaður þarf frekari rannsóknir til útilokunar eða staðfestingar á PE, oftast tölvusneiðmynd (TS) af lungnaslagæðum<sup>37,38</sup>.

Ef aðlagð Wellsskor er >4 stig skal gera TS af lungnaslagæðum og D-dímer mæling því óþörf<sup>37,38</sup>.

## Flæðiskema rannsókna vegna PE



### Myndgreining PE

Sjá viðauka V varðandi ítarlega umfjöllun um myndgreiningu vegna PE.

### Tölvusneiðmynd af lungnaslagæðum

Ef blóðsegi greinist í lungnaslagæðum telst PE staðfest. Ef engir blóðsegar sjást í lungnaslagæðum telst PE útilokuð með nægjanlegu öryggi. Ef niðurstaða fæst ekki með tölvusneiðmynd, þarf að meta nauðsyn á frekari rannsóknum s.s. ómskoðun á ganglimabláæðum, ísótóparannsókn af lungum (V/Q skann), ómskoðun af hjarta eða sérstakri lungnaslagæðamyndatöku (sjá nánar í viðauka VI)<sup>40,41</sup>.

### Ómskoðun af hjarta.

Meirihluti sjúklinga sem greinast með PE hefur ekki teikn um blóðrásarbilun. Rannsóknir hafa þó sýnt að allt að helmingur þeirra hefur einhver merki um álag á hægri hjartahelming, sérstaklega þeir sjúklingar sem hafa merki um alvarlegt blóðsegarek<sup>50</sup>.

### Ábending er fyrir hjartaómskoðun hjá tveimur hópum sjúklinga með blóðsegarek til lungna:

1. **Lífshættulegt PE.** Skilmerki eru lost (BP <90mmHg) eða blóðþrýstingsfall >40mmHg í >15 mínútur án annarra skýringa. Sjá frekari umfjöllun í kafla V um greiningu og meðferð alvarlegs PE.
2. **Alvarlegt PE og/eða merki um aukið álag á hægri hjartahelming.** Hafa ber í huga að hraður hjartsláttur (>120/mín), hækkaður miðbláæðaþrýstingur (CVP), pulsus paradoxus, stórir blóðsegar, alvarleg súrefnisþurrð (SaO<sub>2</sub> <90%, PaO<sub>2</sub> ≤ 60mmHg mælt án súrefnis) geta verið klínísk teikn um alvarlegt PE.

## Meðferð bláæðasegasjúkdóma (VTE)

Meðferð byggist á blóðþynningu. Þegar búið er að staðfesta blóðsega skal hefja meðferð með heparíni og warfaríni samhliða. Nauðsynlegt er að meðhöndla með heparíni í a.m.k. 5 daga og þar til INR er yfir 2.0 í 24 klst. Ástæðan er einkum sú að helmingunartími K-vítamínháðra storkuþátta er mislangur. Einkum lækkar prótein C snemma og getur þá skapast tímabundin segahneigð<sup>42</sup>. Mælt er með léttheaparíni til blóðþynningar sem er jafngild meðferð og óklofið heparín (UFH) bæði við DVT og PE<sup>43,44,45</sup>.

Warfarín meðferð er hafin þegar greining hefur verið staðfest ef fráþendingar eru ekki til staðar. Skammtar óklofins heparíns, léttheaparína og warfaríns eru tilgreindir í töflu 8. Skammtar warfaríns eru einstaklingsbundnir og ákvarðaðir skv. INR mælingum. Hjá sjúklingum með svæsin prox. DVT þar sem einkenni hafa varað í minna en 14 daga og lifun er a.m.k. 1 ár og lítil hætta á blæðingu skal hafa samband við æðaskurðlækna varðandi segaleysandi meðferð.

Við útskrift er afar mikilvægt að sjúklingur fari í skipulagt eftirlit hjá lækni og reglulegar INR mælingar og skömmtun á warfaríni í samráði við rannsóknastofu. Flesta sjúklinga með DVT má meðhöndla utan sjúkrahúss, hinsvegar skal ávallt leggja þá sjúklinga inn sem eru með svæsin einkenni, endurtekna VTE og/eða grun um PE. Tafla 7 sýnir yfirlit yfir meðferð á DVT/PE

## Um meðhöndlun á alvarlegum PE er fjallað um í kafla V.

**Tafla 7. Yfirlit yfir meðferð DVT/PE**

Blóðþynning með léttheaparíni í a.m.k 5 daga ásamt warfaríni og þar til INR gildi er $\geq 2.0$ í 24 klst.
Ef fráþending fyrir blóðþynningu eða svæsin prox. DVT þá hafa samband við æðaskurðlækni.
Hefja skal warfarín gjöf við greiningu og senda beiðni um skömmtun til segavarnadeildar. Hætta skal töku acetylsalicylsýru nema sérstök ábending sé fyrir hendi (td. mekanísk gerviloka).
Blóðhagur og INR mæling eftir 3 daga. <b>Viðmiðunargildi meðferðar er INR 2-3.</b>
Sjúklingur má hreyfa sig eftir getu
Hjá sjúklingum með DVT er mælt með teygjusokki frá ökkla upp að hné í tvö ár. Það minnkar verulega líkur á eftirsegaheilkenni (post-thrombotic syndrome).
Nauðsynlegt er að sjúklingur komi í eftirlit skömmu eftir greiningu og sé síðan fylgt eftir reglulega á meðferðartímabilinu.
Fræðsla, lífsstilsreglur, meðferðarlengd ákvörðuð, segahneigðarrannsókn í kjölfar meðferðar ef við á.

**Tafla 8. Skömmtun blóðþynningarlyfja**

<b>Óklofið heparín (UFH)</b> (Heparin Leo®)	80 ae/kg eða 5000 ae iv fyrir meðal einstakling í bólus x1 síðan 18 ae/kg/klst. Mæla aPTT eftir 4 klst. og stilla dreypi skv. skema
<b>Léttheaparín</b> Enoxaparín; (Klexane®) Dalteparín; (Fragmín®) Fondaparinux (Arixtra®)	1 mg/kg x 2 á dag eða 1,5 mg/kg x1 á dag sc 200 ae/kg x1 á dag sc (má gefa 100 ae/kg x2 ef aukin blæðingarhætta) 5 mg x 1 (<50 kg); 7,5 mg x 1 (50-100 kg); 10 mg x 1 (>100 kg) sc
<b>Warfarín</b>	<b>&lt; 70 ára: 6 mg í 3 daga, mæla INR á 4. degi</b> <b>&gt; 70 ára og/eða langvinn veikindi</b> s.s. veikburða einstaklingar, vannærðir, hjartasjúklingar sem og sjúklingar með lifrarsjúkdóma: <b>4 mg í 3 daga, INR mælt á 4. degi</b>

Mælt er með að INR mælingar hjá sjúklingum sem taka stöðugan skammt af Warfaríni séu að jafnaði ekki sjaldnar en á 4-6 vikna fresti. Sjá nánar um notkun Warfaríns í leiðbeiningum frá Segavörnum Landspítala.

## Eftirsega heilkenni (post thrombotic syndrome)

Eftirsega heilkenni (post thrombotic syndrome (PTS)) sést hjá 20-50 % sjúklinga í kjölfar bráðs DVT.<sup>46</sup>

Um er að ræða óþægindi í ganglim í kjölfar skaða á bláæðakerfinu vegna bláæðasegans. Einkenni geta verið bjúgur, æðahnútar, húðbreytingar, fótasár, verkir, þyngslatilfinning í fæti. Með réttri notkun teygjusokks má minnka líkur á þessum fylgikvilla DVT um helming. Sokkurinn fæst skv. máli í apótekum og þrýstingurinn við ökkla ætti að vera 30-40mmHg og ná upp að hné. Sokkinn þarf að nota í 2 ár<sup>46,47</sup>.

## Meðferðarlengd

Meðferðarlengd er einstaklingsbundin og stjórnast af undirliggjandi áhættuþáttum. Á hverjum tíma þarf að meta áhættuna á nýjum blóðsega gegn áhættunni á blæðingum. Hætta á nýjum blóðsega er talin lítil ef tíma-bundinn áhættuþáttur er til staðar, svo sem rúmlega eða minnkuð hreyfigeta (t.d. gífsmeðferð). Þessir einstaklingar eru því meðhöndlaðir í styttri tíma en aðrir þar sem áhættuþáttur er ekki ljós eins og við sjálf-sprotna segamyndun og/eða arfgenga eða áunna segahneigð. Þrátt fyrir miklar rannsóknir er enn ekki ljóst hver er æskileg meðferðarlengd. Lengri meðferð dregur úr líkum á endurteknum DVT en að sama skapi eykst hætta á blæðingum<sup>48,49</sup>. Hér er stuðst við nýútkomnar leiðbeiningar frá American College of Chest Physicians varð-andi meðferð á VTE og meðferðarlengd<sup>42</sup>.

Þegar ákveðið er að meðhöndla VTE í meira en 3 mánuði þá skal hyggja vel að áhættuþáttum hvers einstaklings og áhættuna á blæðingum. Talið er að áhættan á meiriháttar blæðingu sé 1.1 % á ári fyrir einstakling á blóðþynningu. Hafa ber í huga að einstaklingar eldri en 75 ára, með sögu um blæðingu í meltingarvegi, heila-βblóðfall (ekki af völdum blóðsega), langvinna nýrna-eða lifrarsjúkdóma sem og þeir sem taka önnur blóðþynnandi lyf eru í aukinni áhættu fyrir alvarlegum blæðingum á blóðþynningarmeðferð<sup>42</sup>.

**Tafla 9. Meðferðarlengd við VTE (PE; DVT)**

Tafla 9. Meðferðarlengd við VTE (PE; DVT)	
Tegundir VTE	Lengd meðferðar:
Fyrsta VTE og þekkt áhætta (gífs, aðgerð, rúmlega, östrógenmeðferð)	<b>3 mánuðir</b>
Fyrsta sjálfsprottna VTE	<b>Að lágmarki 3 mánuðir,</b> þá skal endurmeta áhættu á blæðingu, ef lítil þá halda áfram blóðþynningar-meðferð í 6-12 mán
VTE hjá sjúklingum með krabbamein	LMWH fyrstu <b>3-6 mánuði</b> síðan VKA þar til krabbamein telst læknað.
Endurtekin sjálfsprottin VTE eða þekkt orsök segahneigðar	Langtíma meðferð

## Meðferð á alvarlegu PE

Með vaxandi útbreiðslu PE eykst viðnám í lungnaslagæðum og þrýstingur í þeim hækkar. Í alvarlegri tilvikum koma fram teikn um hægri hjartabilun sem getur leitt til blóðrásarbilunar samfara skertu útfalli vinstri slegils. Notkun segaleysandi lyfja hefur einskorðast við slík tilvik og því mikilvægt að greina þau án tafar.

### Skilgreining á alvarlegu PE

1. **Lífshættuleg (massive) PE:** Skilmerki eru lost (BP <90mmHg) eða blóðþrýstingsfall >40mm Hg í >15 mínútur án annarra skýringa. Vökvagjöf getur verið varhugaverð hjá þessum sjúklingum, hægri hjartabilun getur versnað og með vaxandi rúmmáli hægri hólfa getur útfall vinstri slegils skerast enn frekar. Því er ekki mælt með meira en 500-1000 ml vökvagjöf hjá þessum sjúklingum. Ávallt ber að framkvæma hjartaómskoðun án tafar. Mælt er með gjöf segaleysandi lyfja, séu engar frábendingar til staðar og innlögn á gjörgæslu.
2. **Alvarleg (sub-massive) PE:** Hér er lost ekki til staðar og að öllu jöfnu er heparínmeðferð lögð til grundvallar í upphafi. Í völdum tilfellum má þó íhuga segaleysandi lyfjameðferð, einkum hjá ungum einstaklingum með mikla súrefnisþurrð, stóra blóðsega, fljótandi blóðsega í hægri slegli eða op á milli gátta. (sjá töflu 10)<sup>50</sup>.

### Nauðsynlegt er að hafa samráð við sérfræðing áður en ákvarðanir um meðferðir alvarlegra PE eru teknar.

Ef til staðar er frábending fyrir segaleysandi meðferð eða hún ber ekki árangur ber að íhuga segabrottnám, en hafa ber í huga að slíkar aðgerðir eru mjög áhættusamar.

## Meðferð á lífshættulegu og alvarlegu PE með hægri hjartabilun.

Mikilvægt er að hafa í huga að gjöf léttheþaríns undir húð er ekki fullnægjandi í losti vegna þess tíma sem það tekur að ná lækningalegri þéttni við skert frásog frá húð. Í þeim tilfellum er rétt að nota óklofið heparín í æð, sjá skammta í töflu 8.

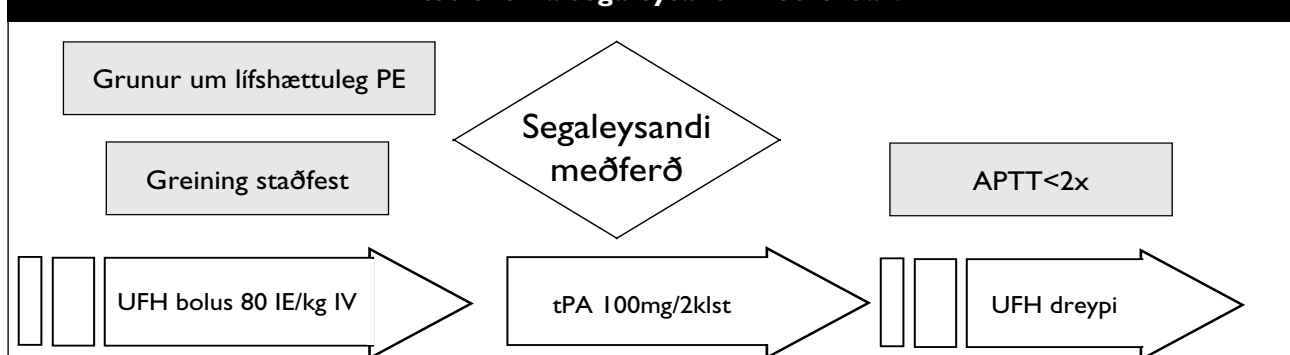
### Segaleysandi meðferð

Segaleysandi meðferð er beitt við lífshættulegt PE og alvarlegt PE þegar hægri hjartabilun er til staðar. Hjá þessum sjúklingum hefur verið sýnt fram á bætt blóðflæði og starfsemi hægri slegils<sup>51</sup>. Hafa verður í huga aukna hættu á alvarlegum blæðingum samfara notkun segaleysandi lyfja. Ekki hefur tekist að sýna fram á að gjöf um lungnaslagæðarlegg sé árangursríkari en gjöf í útlæga æð. Því er mælt er með gjöf segaleysandi lyfja um bláæðarlegg<sup>42</sup>.

### Aðferð:

1. Heparin (UFH) bolus 80 ae/kg, síðan heparin dreypi.
2. Alteplase (Tissue plasminogen activator (tPA)) 10mg bólus í æð, síðan 90mg í dreypi á 2 klst. Heparíngjöf stöðvuð á meðan.
3. Eftir innrennsli tPA er APTT mælt.
4. Eftir meðferð með segaleysandi lyfi skal hefja meðferð með UFH þegar APTT gildi eru lægri en tvöföld eðlileg efri mörk. Innrennsli skal stillt þannig að APTT sé haldið á bilinu 50 - 70 sekúndur (1,5 - 2,5x viðmiðunargildi).
5. Að 24 klst. liðnum er UFH dreypi stöðvað og meðferð haldið áfram með léttheþaríni undir húð.

### Flæðiskema segaleysandi meðferðar.





**Tafla 10. Yfirlit yfir greiningu og meðferð lífshættulegra og alvarlegra PE**

	<b>Skilmerki</b>	<b>Rannsóknir</b>	<b>Meðferð við greiningu</b>	<b>Vöktun meðferð</b>	<b>Rannsóknir við útskrift</b>
Lífshættuleg PE (5%)	Lost (BP <90 mmHg) eða blóðþrýstings fall >40mmHg >15mín) án annarra skýringa.	Bráða ómskoðun á hjarta. BNP/TNT. TS af lungnaslagæðum. Ef sjúklingur kemst ekki í TS má hefja meðferð eftir að hjartaómskoðun staðfestir hægri hjartabilun án vinstri hjartabilunar	Segaleysandi meðferð og IV-heparín í 24 klst.	Gjörgæsla Hjartasíriti í a.m.k. 24-48 klst	Hjarta-ómskoðun BNP/TNT
Alvarleg PE með hægri hjartabilun	BNP>600pg/ml TNT >0,07ng/ml	Bráða ómskoðun af hjarta ef klínísk merki um hægri hjartabilun skv. klínísku mati eða TS sýnir söðulsega. BNP/TNT	IV-heparín dreppi. Segaleysandi meðferð í völdum tilvikum (sjá texta).	Gjörgæsla Hjartasíriti í a.m.k. 24-48 klst eftir útskrift af gjörgæslu.	Hjarta-ómskoðun BNP/TNT
Alvarleg PE án hægri hjartabilunar	BNP/TNT	Léttheparín	Samkvæmt klínísku mati.		

### Meðferðarlengd lífshættulegs og alvarlegs PE

Lengd blóðþynningarmeðferðar við lífshættulega PE er minnst 6 mánuðir. Endurtaka skal, hjartaómskoðun og BNP/TNT mælingu fyrir útskrift og við lok meðferðar. Óeðlilegar niðurstöður rannsókna gefa tilefni til að meta undirliggjandi vandamál frá hjarta eða þrálátt blóðsegarek til lungna<sup>51</sup>. Mikilvægt er að þessum sjúklingum sé vandlega fylgt eftir og bati staðfestur með rannsóknum við lok meðferðar svo sem sneiðmyndarannsóknum, ísótópaskanni, hjartaómskoðun og loftskiptaprófi, eins og við á<sup>52</sup>.

## Greining og meðferð bláæðasegasjúkdóma í sérstökum tilfellum.

### 1. Meðganga og fæðing

Engar áreiðanlegar rannsóknir hafa verið gerðar á bláæðasegasjúkdómum hjá konum á meðgöngu eða skömmu eftir fæðingu. Er því um sömu nálgun að ræða hjá þeim og hjá öðrum sjúklingum.

Leiðbeiningar hér að framan eiga því við með þeirri undantekningu að warfarín er skaðlegt fósturi og er því mælt með léttheþaríni til meðferðar. Þegar fæðing nálgast er rétt að breyta úr léttheþaríni í UFH til að minnka blæðingarhættu. Konur á meðgöngu skulu ávallt meðhöndlaðar í samráði við fæðingarlækni<sup>53</sup>.

Hafa ber í huga að:

1. D-dímer er oft hækkaður hjá barnshafandi konum, minnst á fyrsta þriðjungi meðgöngu.
2. D-dímer <0,5 mg/ml hefur sama neikvæða forspárgildið og hjá öðrum einstaklingum.
3. Tölvusneiðmynd af lungnaslagæðum veldur minni geislun á fóstur en ísótópablóðflæðiskann.

### 2. Nýrnabilun

Sjúklingar með nýrnabilun hafa aukna segahneigð og aukna tíðni blæðinga vegna blóðþynningar meðferðar. D-dímer er oft hækkaður í alvarlegri nýrnabilun<sup>54</sup>.

1. Heparín er að mestu brotið niður í lifur<sup>55</sup> og <10% útskilst óbreytt um nýru<sup>55,56</sup>. Oftast þarf því ekki að aðlaga skammta en fylgjast þarf vel með APTT.
2. Léttheþarín skiljast að miklu leyti eða alfarið út um nýru, t.d. enoxaparín (Klexane) og dalteparín (Fragmin). Hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun er helmingunartími lyfjanna lengdur. Getur lyfjaþéttni því aukist og þar með skapað hættu á blæðingum<sup>56,57</sup>. Getur því þurft að lækka skammta og fylgjast með þéttni FXa.
3. Warfarín er brotið niður í lifur og er skert nýrnastarfsemi því ekki frábending fyrir notkun þess en fylgjast þarf vel með INR-gildum. Warfarín er fitusækið og mikið próteinbundið og hreinsast því ekki burt við blóð- eða kviðskilun.

### Nýrnabilun og skuggaefni

Gefa þarf skuggaefni við lungnaslagæðamyndatöku. Hætta á fylgikvillum vegna gjafar skuggaefnis er talsverð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Komast má hjá fylgikvillum með viðeigandi undirbúningi.

Bráð nýrnabilun af völdum skuggaefnis er skilgreind sem  $\geq 25\%$  hækkun á s-kreatíníni frá grunnildi <48 klst. frá skuggaefnisgjöf.

Hættan á nýrnabilun er aukin við: <sup>58</sup>

1. Nýrnabilun (GSH <60ml/mín). Hætta eykst með lækkandi GSH.
2. Hjartabilun með útfallsbrot vinstra slegils <40% (sem og aðra hjarta- og æðasjúkdóma).
3. Sykursýkisnýrnamein.
4. Léttkæðusjúkdóm (Bence-Jones prótein í þvagi, mergæxli og mýlildi).
5. Vökvapurrd.
6. Notkun lyfja með eiturvirkni á nýru: Þar á meðal amínóglýkósíð, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), cyclosporín og þvagræsilyf. Æskilegt er að stöðva gjöf þessara lyfja a.m.k. 24 klst. fyrir skuggaefnisgjöf.
7. Notkun metformíns (Glucophage) getur valdið mjólkursýrublóðsýringu hjá sjúklingum með nýrnabilun og því ráðlegt að stöðva gjöf þess fyrir skuggaefnisgjöf.

Við alvarlegt PE er ekki mikið ráðrúm til undirbúnings enda um lífshættulegt sjúkdómsástand að ræða. Ef sjúklingur með grun um PE og er í áhættu vegna skuggaefnisgjafar skal íhuga aðrar greiningaraðferðir (sjá nánar í viðauka V):

1. Ómun af ganglimabláæðum getur verið hjálpleg. Ef sýnt er fram á djúpbláæðasega hjá sjúklingi staðfestir það í raun greininguna.
2. Hjartaómun getur rennt frekari stoðum undir greininguna.
3. Íhuga má ísótópablóðflæðiskann af lungum.

Verði ekki komist hjá skuggaefnisrannsókn verður að meta áhættu skuggaefnisgjafar í samráði við nýrna-lækni.

Til að hindra bráða nýrnabilun af völdum skuggaefnis hjá áhættusjúklingum með grun um segarek til lungna sem þurfa bráða myndgreiningu er ráðlagt að:

1. Tryggja viðunandi vökvahag: Gefa vökva í æð og tryggja góðan þvagútskilnað. Þar sem oftast er um að ræða stuttan fyrirvara skal gefa jafnþrýstið (0.9%) natríumklóríð 2-4 ml/kg/klst í a.m.k. 1 klst fyrir og 1-2 ml/kg/klst í a.m.k. 6 klst eftir skuggaefnisgjöf. Nokkrar rannsóknir benda til þess að jafnþrýstið natríumbíkarbónat í ofanefndum skömmtum komi frekar í veg fyrir skuggaefnis tengda nýrnabilun en NaCl og hafa því margir mælt með að nota það fremur en saltvatn<sup>59</sup>. Nýleg stór þýðisrannsókn á tæplega 8000 sjúklingum sýndi hins vegar fram á hið gagnstæða<sup>60</sup>. Frekari rannsóknir er því þörf.
2. Íhuga fyrirbyggjandi meðferð með N-acetylcysteini (Mucomyst) 600 mg x 2 í sólarhring fyrir og eftir skuggaefnisgjöf<sup>61</sup>. Rannsóknir á virkni N-acetylcysteins í þessu samhengi hafa reyndar verið misvísandi<sup>62</sup>.
3. Stoðva notkun lyfja með eituráhrif á nýru ef ráðrúm gefst 24 klst. fyrir og eftir skuggaefnisgjöf sbr. framanskráð.
4. Stoðva metformín (Glucophage) að morgni rannsóknardags og byrja aftur 2 sólarhringum eftir TS.
5. Fylgjast með nýrnastarfsemi í allt að fimm sólarhringum eftir skuggaefnisgjöf.

## Greining og meðferð bláæðasega í griplimum

Bláæðasegar eru mun sjaldgæfari í griplimum en í ganglimum (1-4%)<sup>63</sup>. Miðbláæðaleggir eru algengasta orsök blóðsega í griplimum. Nýleg rannsókn á Landspítala sýndi að tíðni bláæðasega í griplimum hjá sjúklingum sem fengu lyfjabrunn á árunum 2002 - 2006 var 4,7 %<sup>64</sup>.

Tafla 1. Áhættuþættir bláæðasega í griplimum
Miðbláæðaleggir
Líkamsæfingar s.s. lyftingar
Líffærafræðilegur galli s.s. thoracic outlet syndrome
Meðfædd segahneigð
Áunnin segahneigð: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meðganga</li> <li>- Getnaðarvarnarlyf</li> <li>- Krabbamein</li> </ul>

Tafla 2. Einkenni bláæðasega í efri griplimum
Verkur í handlegg, hálsi eða axlarsvæði
Bjúgur í griplim
Lítarþreyting á húð
Eymsli
Aukin bláæðateikning

### Greining

Ólíkt uppvinnslu á DVT í ganglimum og PE er ekki stuðst við líkindaskor Wells við greiningu á bláæðasega í griplimum. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á D-dímer mælingum við greiningu á þessum bláæðasegum. Ætla má þó að sé grunur um bláæðasega lítill og D-dímer neikvæður megi með vissu útiloka bláæðasega. Ef klínískur grunur er sterkur skal gera frekari rannsóknir og byrja með ómskoðun<sup>63,65</sup>. Ef ómun er neikvæð en áfram sterkur grunur ætti að framkvæma bláæðamyndatöku. Segulómun og TS skal aðeins gera í völdum tilvikum. (sjá Viðauka IV)

### Meðferð

Meðferðin er sú sama og við DVT í ganglimum (sjá kafla IV). Meðferðarlengd er að minnsta kosti 3 mánuðir en fyrir sjúklinga með krabbamein er mælt með lengri meðferð.

Engar slembirannsóknir eru til sem bera saman blóðþynningarmeðferð og segaleysandi meðferð. Nokkrar úrtaks rannsóknir (cohort rannsóknir) hafa þó sýnt góðan árangur segaleysandi meðferðar, einkum hjá þeim sem greinast snemma. Hinsvegar liggja engar rannsóknir fyrir sem sýna með óbyggjandi hætti að segaleysandi meðferð sé betri en blóðþynning en hinsvegar er blæðingartíðni mun hærri með segaleysandi meðferð. Til greina kemur þó að beita segaleysandi meðferð hjá einstaklingum með bráð einkenni og eru í lítilli blæðingarhættu. Nauðsynlegt er þó að ráðfæra sig við æðaskurðlækna áður en slíkri meðferð er beitt<sup>42</sup>.

Samkvæmt nýjustu klínisku leiðbeiningum um meðferð bláæðasega í griplimum er ekki mælt með að fjarlægja miðbláæðalegg ef þörf er á honum og leggurinn er nothæfur. Ef ákveðið er að fjarlægja bláæðarlegginn þá styttrir það ekki þann tíma sem mælt er með að sjúklingar séu á blóðþynningu sem er a.m.k. 3-6 mánuðir<sup>42</sup>.

## Ábendingar fyrir rannsóknum á arfbundinni segahneigð

Bláæðasegahneigð getur verið arfgeng eða áunnin. Áunnin segahneigð, þ.m.t. krabbamein og antifosfolípíð heilkenni er mun sterkari áhættuþáttur fyrir VTE en arfgeng segahneigð.

Við rannsókn á bláæðasegahneigð er ráðlagt að hafa samráð við lækna storkumeinamiðstöðvar LSH varðandi ráðleggingar um frekari uppvinnslu.


Tafla 1 Blóðrannsóknir vegna gruns um bláæðasegahneigð
APC viðnám (activated protein C resistance)
Faktor V Leiden
Próthrombín stökkbreyting, G20210A (PGM)
Prótein C
Prótein S
Antithrombín
Lúpus antikóagúlant (LA), anti-fosfolípíð mótefni (IgG/IgM)
S-hómócytein

Tímasetning mælingar segahneigðar skiptir máli þar sem segamyndunin sjálf getur haft áhrif á þéttni próteina eins og prótein C og prótein S. Þá hefur blóðþynningin sjálf áhrif á mælingarnar og er t.d. ekki hægt að mæla antithrombín ef gefið hefur verið heparín og erfið er að mæla lúpus antikóagúlant með heparín í sýninu. Þá eru bæði prótein C og prótein S K-vítamínháðir blóðstorkuþættir og minnka fljótt eftir töku warfaríns. Best er að mæla segahneigð á sýni teknu áður en meðferð hefst, þ.e. við greiningu en annars að bíða þar til henni er lokið og mæla segahneigð 2-4 vikum síðar.

Rannsókn á segahneigð er dýr og hefur niðurstaðan sjaldan áhrif á meðferðarlengd VTE. Ákveðnir sjúklingahópar eru þó í aukinni áhættu varðandi endurkomu VTE og er mikilvægt að meðhöndla þá lengur en hefðbundin 6 mánaða meðferð segir til um<sup>67,68,69</sup>. Segahneigð getur einnig haft áhrif á fyrirbyggjandi meðferð ef segaáhætta er mikil s.s. við aðgerðir, þungun eða erfið veikindi. Mælt er með skimun innan fjölskyldna ef ættarsaga er mjög mikil. Mælt er með mælingu á segahneigð hjá eftirfarandi sjúklingahópum<sup>70</sup>.

Tafla 2. Ábendingar fyrir mati á segahneigð
Sjúklingur <50 ára án þekktrar ástæðu
Sterk ættarsaga um VTE
Fyrri saga um VTE
Óvenjuleg staðsetning VTE, s.s. cerebral sinusar, innyfla-bláæðar og griplimir
Purpura fulminans neonatorum
Warfarín tengt húðdrep

Meðferð við VTE er sú sama þótt um arfgenga segahneigð sé að ræða. Viðvarandi áunnin segahneigð (krabbamein, skemmd æð) er mun líklegri til að valda endurkomu VTE heldur en arfgeng og þarf oft á lengri meðferð að halda. Algengasta arfgenga segahneigðin er arfbundni fyrir FVL (7-10 %) og PGM (2-3 %) sem auka hættu á VTE lítillga, hvort sem um er að ræða frumkominn VTE (heildaráhætta (OR) FVL 0,3-1,3%/ár eða endurkominn VTE (hlutfallsáhætta (RR) FVL 1,3-1,4, PGM 1,4-1,7)<sup>69,71</sup>. Er því aldrei ástæða til fyrirbyggjandi blóðþynningar hjá þessum einstaklingum (áhætta á lífshættulegum blæðingum á warfarínmeðferð er 1% á ári). Sjaldan er ástæða til ævilangrar blóðþynningar eftir fyrsta VTE nema aðrir þættir komi við sögu t.d. krabbamein. Slíkir einstaklingar ættu hins vegar að fá fyrirbyggjandi meðferð svo sem teygjusokka,



aukna hreyfingu eða léttheparín í lágum skömmtum, allt eftir kringumstæðum. Eins ætti að gæta þess að setja konur með arfgenga segahneigð ekki á hormónameðferð (getnaðarvarnartöflur, hormóna uppbótarmeðferð) þar sem slíkt getur haft margfeldisáhrif á VTE áhættu.

### Myndgreining á djúpbláæðasega í útlimum

Við greiningu DVT í ganglimum þarf að gera greinarmun á þeim sjúklingum sem hafa klínísk einkenni DVT og hins vegar þeim sem engin einkenni hafa sem rekja má til DVT<sup>1,72,73</sup>.

**Ómskoðun** er bæði mjög næm og sértæk rannsókn til greiningar DVT ofan kálfa hjá sjúklingum með klínísk einkenni<sup>72,73</sup>. Næmi ómskoðunar til greiningar DVT í kálfa er í besta falli 73%<sup>74</sup>. Talið er að 20-30% af DVT í kálfa muni á endanum teygja sig upp í eða upp fyrir hnésbót en þá aukast líkur á blóðsegareki til lungna<sup>73</sup>. Ómskoðun má endurtaka eftir viku til að greina þá sega sem hafa stækkað og ná upp í eða upp fyrir hnésbót. Ein stór aftursæ rannsókn hefur sýnt að óhætt er að sleppa frekari rannsóknum ef einkenni sjúklings hverfa innan 48-72 klst<sup>74</sup>.

Rétt er að nota Wellsskor og D-dímer gildi til að meta þörfina á áframhaldandi rannsóknum með annað hvort endurtekinni ómskoðun eða bláæðamynd(sjá mynd I).

Eingöngu er mælt með frekari rannsóknum ef líkur á DVT eru taldar miklar.

Ef ekki eru klínísk einkenni um DVT er ómskoðun ekki eins næm rannsókn. Blóðsegi sem myndast hjá sjúklingum eftir gerviliðaaðgerðir á hné eða mjöðm er oft lítill og veldur ekki lokun á æð. Í þessu samhengi hafa rannsóknir sýnt 62% næmi ómskoðunar<sup>73</sup>.

Ef DVT nær upp fyrir nára er mikilvægt að meta hversu hátt blóðseginn nær. Bæði TS og segulómun greina blóðsega í iliaca venum og vena cava inferior. Í reyndum höndum er ómskoðun einnig gagnleg í þessu augmamiði.

**Bláæðamynd** er staðalrannsókn (reference standard) til greiningar DVT í ganglimabláæðum og greinir á áreiðanlegan hátt sega í kálfa<sup>1,72</sup>. Rannsóknin veldur DVT í um 2% tilfella þegar notuð eru jónísk skuggaefni en líklega er þetta sjaldgæfara með þeim ójónísku skuggaefnum sem notuð eru í dag<sup>68,72</sup>.

**TS bláæðarannsókn** er rannsóknaraðferð sem nýtir skuggaefnið sem gefið er við TS á lungnaslagæðum til þess að skoða bláæðar ganglima og grindarhols nokkrum mínútum seinna. Góð samsvörun er á milli ómskoðunar og TS bláæðarannsóknar en ókostur aðferðarinnar er veruleg geislun sem verður á grindarhol<sup>1,72</sup>. Aðferðin hefur aldrei náð fótfestu hér á landi m.a. vegna þess hve aðgengi að ómskoðun er gott. TS bláæðarannsókn er aðferð sem nota má í völdum tilvikum en ætti ekki að vera venjubundin rannsókn<sup>72</sup>.

**Bláæðarannsókn með segulómun** er næm og sértæk rannsókn til greiningar á DVT í ganglimum og kviðar- og grindarholi sem gott er að grípa til í völdum tilvikum<sup>72</sup>.

### Blóðsegi í griplimum

DVT í griplimum er vaxandi vandamál og greinist nú í auknum mæli hjá yngra fólki eftir líkamsrækt.

Ástæðan er rakin til áverka á subclavia bláæðina<sup>75</sup>.

Orsök blóðsega má annars oftast rekja til inniliggjandi æðaleggja og/eða illkynja sjúkdóma<sup>73,75</sup>.

Ómskoðun í reyndum höndum er góð rannsóknaraðferð og heppileg sem fyrsta myndrannsókn<sup>73,75</sup>. Bláæðar sem ekki leggjast saman og/eða sýnilegur blóðsegi eru örugg merki um DVT. Ekki má nota flæðisbreytingar eingöngu til greiningar. Aðalveikleiki aðferðarinnar er sá að nærhlutinn á subclavia bláæðinni sést ekki undir viðbeininu. Framkvæma ætti bláæðamyndatöku ef niðurstöður ómskoðunar eru óvissar eða sterkur grunur er um DVT þó ómskoðun sé neikvæð<sup>73,75</sup>. Bláæðamyndataka verður ekki framkvæmd í allt að 20% tilvika vegna erfiðleika við að koma nál í æð, nýrnabilunar eða ofnæmis fyrir skuggaefni<sup>75</sup>. Segulómun og TS eru rannsóknaraðferðir sem ekki eiga sess í venjubundinni greiningu DVT í griplimum en báðar aðferðirnar eru nothæfar til að greina blóðsega og geta komið til álita í einstökum tilfellum.

## Myndgreining á blóðsegareki til lungna

**TS á lungnaslagæðum** er kjörrannsókn til greiningar á PE<sup>1,72</sup>. Fjölnera TS hefur bætt greininguna með auknum hraða og bættri myndupplausn. Þannig er nú mögulegt að meta lungnaslagæðar niður í subsegmental greinar. Forspárgildi fjölnera TS-rannsóknar er nú sambærilegt við slagæðamyndatöku á lungum<sup>72</sup>. TS hefur marga kosti fram yfir slagæðamyndatöku. Aðferðin er ekki ífarandi og tekur stuttan tíma. Auk þess að sýna sega með beinum hætti þá getur rannsóknin greint ýmsa aðra sjúkdóma í brjóstholi<sup>1,72</sup>. Slagæðamyndataka hefur ekki lengur hlutverki að gegna í bráðu PE nema í undantekningartilvikum (sjá kafla 3)<sup>72</sup>.

**Geislun** Aukin notkun TS vekur áhyggjur vegna vaxandi geislaálags sem alltaf þarf að taka tillit til hjá börnum og ungu fólki<sup>72,76</sup>. Við TS á lungnaslagæðum er geislun á brjóstavef yngri kvenna sérstakt áhyggjuefni en rannsóknnum ber ekki vel saman um hversu mikil þessi geislun er<sup>72</sup>. Mikilvægt er að velja með markvissum hætti þá einstaklinga sem þarf að rannsaka með TS. Með því að nota líkindaskor Wells og D-dímer mælingu á réttan hátt, má lagskipta sjúklingahópnum<sup>72</sup>. Hjá allt að þriðjungi sjúklinga sem upphaflega eru grunaðir um PE eru klínískar líkur litlar og D-dímer er eðlilegur. Engin þörf er á TS hjá þessum sjúklingahópi þar sem líkur á VTE innan 3 mánaða eru 0,5% eða minni<sup>1,72</sup>. Æskilegt er að fram komi á beiðni um myndrannsókn upplýsingar um kreatínín gildi, líkindaskor Wells og D-dímer gildi (sé hann mældur).

**Ísótópaskönnun á lungum** á ennþá sess í greiningu PE. Helstu staðreyndir um rannsóknaraðferðina eru eftirfarandi. Eðlilegt blóðflæðiskann útilokar PE með neikvæðu forspárgildi sem nálgast 100%. Ef niðurstöður innöndunar- og blóðflæðiskanns (ventilation-perfusion scan) eru að miklar líkur eru á PE reynist greining rétt í 96% tilvika ef klínískar líkur á blóðsegareki eru miklar. Veikleiki aðferðarinnar er einkum sá að hjá meirihluta sjúklinga (um 75% í PIOPED rannsókninni<sup>32</sup>) fæst ekki afgerandi greining. Ísótópaskönnun kemur helst til greina hjá þeim sjúklingum sem ekki geta farið í TS vegna ofnæmis fyrir skuggaefni eða vegna nýrnabilunar<sup>1,72</sup>.

**Segulómun á lungnaslagæðum** er rannsóknaraðferð í þróun sem ekki gefur jóniserandi geislun. Með aðferðinni má með miklu öryggi greina sega í aðalgreinum og lobargreinum lungnanna en áreiðanleikinn minnkar eftir því sem seginn er í minni greinum. Segulómun kemur til greina hjá þeim sjúklingum sem ekki mega fara í TS og getur þar komið í stað ísótópaskönnunar. Segulómun án skuggaefnisgjafar getur staðfest meiri háttar blóðsega<sup>72</sup>.

## Greiningaraðferðir við sérstakar aðstæður

Hjá sjúklingum með staðfest ofnæmi fyrir joðskuggaefnum eða með verulega skerta nýrnastarfsemi kemur til greina að framkvæma ómskoðun á ganglimabláæðum sem fyrstu myndgreiningarrannsókn, einkum ef klínísk einkenni eru um DVT. Ef ómskoðun er neikvæð er ísótópaskönnun gagnleg. Í mörgum tilvikum nægir að gera blóðflæðisskönnun<sup>1,72</sup>. Íhuga má segulómun en athuga að ekki má gefa gadolínium skuggaefni í alvarlegri nýrnabilun (GSH < 30 ml/min)<sup>72</sup>.

Hjá **barnshafandi konum** ætti að mæla D-dímer þó svo hann geti mælst hækkaður vegna þungunar. Bláæðaómun ætti að vera fyrsta rannsókn þar sem jákvæð rannsókn gerir aðrar rannsóknir óþarfar. Ef frekari rannsókn er þörf eru vísbendingar um að TS gefi fóstroinu minni geislun en ísótóparannsókn. Joðskuggaefni eru ekki skaðleg fóstroinu en þau geta haft tímabundin áhrif á starfsemi skjaldkirtils hjá fóstro og nýbura<sup>72</sup>. Ef grunur er um meiri háttar segarek á skilyrðislaust að nota TS rannsókn. Ef litlar líkur eru taldar á PE má íhuga blóðflæðisskönnun eingöngu.

**Mikið veika sjúklinga** sem óæskilegt er að flytja má byrja að rannsaka með hjartaómun og bláæðaómun á ganglimum. Oft hafa þessir sjúklingar önnur vandamál svo sem nýrnabilun sem takmarkar möguleika til myndgreiningar<sup>72</sup>.



## Viðauki VI

### **D-dímer. Áreiðanleiki mæliaðferða, forspárgildi og notkun.**


Við niðurbrot fibríns myndast svokölluð fibrín-niðurbrotsefni og eitt af þeim er D-dímer sem hægt er að mæla í blóði. Mismunandi aðferðir eru til að mæla D-dímer. Á LSH er notuð tækni sem byggir á ELISA tækni og þykir hún áreiðanleg. Neikvætt forspárgildi D-dímurs er allt að 98 %, hins-vegar er jákvætt forspárgildi þess við greiningu bláæðasega lágt vegna ósértæki. Nytsemi D-dímer mælinga takmarkast í raun eingöngu við Wellsskor þar sem líkur á bláæðasega eru litlar<sup>38</sup>.

Fjölmargir þættir geta haft áhrif til hækkunar á D-dímer s.s. krabbamein, meðganga, hjartasjúkdómar, nýrna-sjúkdómar sem og sýkingar. Það þarf því alltaf að túlka niðurstöður D-dímurs mælinga í samræmi við klíniska sjúkdómsmynd og aðeins nota þessa mælingu að vel ígrunduðu máli.

1. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society Guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470-483
2. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000;83:657-60.
3. Khan A, Emberson J, Dowd GS. Standardized mortality ratios and fatal pulmonary embolism rates following total knee replacement: A cohort of 936 consecutive cases. *J Knee Surg* 2002;15:219-22.
4. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: The longitudinal investigation of thromboembolism Etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182-9.
5. Oger E, Scarabin PY. Assessment of the risk for venous thromboembolism among users of hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 1999;14:55-61.
6. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Womens Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 ;288:321-33.
7. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: Meta-analysis. *BMJ* 2001;323:131-9.
8. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: A 10-year national case-control study. *Contraception* 2002;65:187-96.
9. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840-5
10. Hirsh J, O'Donnell MJ. Venous thromboembolism after long flights: Are airlines to blame? *Lancet* 2001;357:1461-2.
11. Ferrari E, Chevallier T, Chapelier A, et al. Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease: A case-control study. *Chest* 1999;115:440-4.
12. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: A randomized trial. *Lancet* 2001;357:1485-9.
13. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001;345:779-83.
14. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: The Sirius study. *Arch Intern Med* 2000;160:3415-20.
15. Simioni P, Tormene D, Spiezia L, et al. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:700-8
16. Rosendaal FR. Venous thrombosis: A multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
17. Prandoni P, Lensing A, Buller H. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-33
18. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
19. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, et al. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:785-93.
20. Hettiarachchi RJ, Lok J, Prins MH, et al. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators, and diagnosis. *Cancer* 1998;83:180-5.
21. Coon W, Willis PD, Keller J. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh Community Health Study. *Circulation* 1973; 48:839-46.
22. Anderson FJ, Wheeler H, Goldberg R, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
23. Silverstein M, Heit J, Mohr D, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158:585-93.

24. Nordstrom M, Lindblad, Bergqvist D, et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232:155-60.
25. Moser KM, Le Moine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 1981; 94: 439-44.
26. Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, et al. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. *Br J Haematol.* 2004 Jan;124:15-25
27. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326-30.
28. Wells PS, Anderson DR., Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-98.
29. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21:1301-36. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism.
30. Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
31. Pengo V, Lensing AW, Prins MH. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350:2257-64.
32. The PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:2753-9.
33. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, et al. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the international cooperative pulmonary embolism registry. *Chest* 2000;118:33-8.
34. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2000;86:807-9.
35. Sinha N, Yalamachili K, Sukhija R, et al. Role of the 12-lead electrocardiogram in diagnosing pulmonary embolism. *Cardiol Rev* 2005;13:46-9.
36. Rodger MA, Carrier M, Jones GN. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;162:2105-8.
37. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
38. Writing Group for The Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-179
- 39 Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401S-428S.
40. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760-8
41. van Strijen MJL, de Monye W, Kieft GJ, et al. Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost* 2005;3:17-25
42. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *CHEST* 2008;133:454-545
43. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:663-9.
44. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119:64S-94S.
45. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119:176S-93S.

46. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 759-62.
47. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:249-56.
48. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2003;139:19-25
49. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
50. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347:1143-50.
51. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350:2257-64.
52. Meneveau N, Ming LP, Séronde MF, et al. In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. *Eur Heart J*. 2003;1447-54.
53. Rosenberg VA, Lockwood CJ. Thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34:481-500
54. de Swart CAM, Nijmeyer B, Roelofs JMM, et al. Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans. *Blood* 1982;60:1251-1258.
55. Dawes J, Papper DS. Catabolism of low dose heparin in man. *Thromb Res* 1979;14:845-60.
56. Busby LT, Weyman A, Rodgers GM. Excessive anticoagulation in patients with mild renal insufficiency receiving long-term therapeutic enoxaparin. *Am J Hematol* 2001;67:54-6.
57. Gerlach AT, Pickworth KK, Seth SK, et al. Enoxaparin and bleeding complications: A review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacother* 2000;20:771-775.
58. Toprak O, Cirit M, Yesil M, et al. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:819-26.
59. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-34.
60. From AM, Bartholmai BJ, Williams AM, et al. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: A retrospective cohort study of 7977 patients at Mayo Clinic. *Clin J Amer Soc Nephrol* 2008;3:10-18.
61. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000 343:180-4.
62. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: A metaanalysis of 13 randomized trials. *Am Heart J* 2006 151:140-5.
63. Kommareddy A, Zaroukian MH, Hassouna HI. Upper extremity deep venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2002;28:89-99.
64. Kim SÓ, Möller PH, Björnsson B, et al. Lyfjabrunnar á Landspítala 2002-2006, ísetning og notkun. *Læknablaðið* 2008;94 Suppl56; V-25
65. Sajid MS, Ahmed, N, Desai M, et al. Upper limb deep vein thrombosis: A literature review to streamline the protocol for management. *Acta Haematol* 2007;118:10-18.
66. Simioni P, Tormene D, Spiezia L, et al. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:700-8.
67. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, et al. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance) *Blood*1995;85:1504-8.
68. Middeldorp S, Levi M. Thrombophilia: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33:563-72.
69. Cohn DM, Roshani S, Middeldorp S. Thrombophilia and venous thromboembolism: implications for testing. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33:573-81.
70. Lussana F, Dentali F, Ageno W, et al. Venous thrombosis at unusual sites and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2007 Sep;33:582-7.

- 
71. Remy-Jardin M, Pistoletti M, Goodman LR, et al. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*, 2007;245:315-29
  72. Fraser JD, Anderson DR. Deep venous thrombosis: Recent advances and optimal investigation with US. *Radiology* 1999;211:9-24.
  73. Vaccaro JP, Cronan JJ, Dorfman GS. Outcome analysis of patients with normal compression US examination. *Radiology* 1990;175:645-649.
  74. Baarslag HJ, Koopman MM, Reekers JA, et al. Diagnosis and management of deep vein thrombosis of the upper extremity: a review. *Eur Radiol* 2004 ;14:1263-74.
  75. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography-An increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2784.



