

# Dyb venøs trombose – epidemiologi, diagnose og behandling

Ledende overlæge Holger Marquard Sejersen,  
overlæge Hans Kræmmer Nielsen,  
læge Jacob Pontoppidan Thyssen &  
ledende overlæge Steen Elkjær Husted

Sygehus Vendsyssel, Medicinsk Afdeling,  
Brødstrup Sygehus, Medicinsk Afdeling, og  
Århus Universitetshospital,  
Århus Sygehus, Medicinsk-kardiologisk Afdeling

Den dybe venøse trombose (DVT)s patogenese blev for ca. 150 år siden postuleret af *von Virchow* med triaden: stase, blodforandringer og karforandringer. Baseret herpå er en effektiv behandling udviklet over de seneste 75 år.

Incidensen af objektivt verificeret DVT udgør 5-10 pr. 10.000 og stiger med alderen [1]. Unge under 15 år har sjældent DVT, mens incidensen hos 30-49-årige er 2-3 pr. 10.000 stigende til 310 pr. 10.000 hos 85-89-årige personer [1]. Der er ingen kønsforskel, men kvinder har mindre recidivrisiko end mænd. Omkring 75% af alle førstegangstilfælde af DVT er udløst af risikofaktorer med cancer, kirurgi, immobilisation og hormoner som de hyppigste [1]. Baseret på den virchowske triade er der defineret en lang række risikofaktorer (**Tabel 1**), hvor risikoen øges med antallet. Således vil

kombinationen af Faktor V<sub>Leiden</sub> og p-piller øge risikoen 20-30 gange [1].

DVT opstår oftest i crusmuskulaturens klappeløse sinusoider, men kan i relation til kirurgi, traumer og graviditet opstå proksimalt på femur eller i iliacavenerne [2]. Omkring halvdelen af alle tilfælde af crus-DVT, der er opstået som følge af operation, svinder spontant efter 72 timer, men hos ca. 25% progredierer de til de proksimale vener [3]. Hos patienter med symptomatisk proksimal DVT vil mindst 50% hurtigt få asymptomatisk lungeemboli (LE). Det er beregnet, at ubehandlet vil omkring 50% af disse endvidere få symptomatisk LE [3].

Mortalitetsrisikoen er øget i idiopatiske tilfælde. Hos personer over 45 år er der efter det første DVT-tilfælde en 28-dages totalmortalitet på 11%. Dette skal sammenlignes med en 25% mortalitet ved cancerassocieret trombose. Recidivfrekvensen de første to år er beregnet til at være 7,7% pr. år, mens recidivfrekvensen ved cancer er ca. dobbelt så stor [4]. Alle patienter i ovenstående undersøgelse fik sekundær profylakse med peroral antikoagulant (AK)-behandling i 3-6 måneder [4].

Selv om der efter AK-behandling i seks måneder kan ses hel eller delvis rekanalisering hos omkring 80%, vil mindst 30% alligevel få et posttrombotisk syndrom (PTS). De fleste får dette efter 1-2 år, og hos 5-10% betragtes det som svært [3]. PTS ses sjældent ved crusvenetrombose, hvor vena poplitea ikke er involveret.

**Tabel 1.** Risikofaktorer.

#### *Kongenitte, permanente faktorer*

Tromboembolisme i familien  
Antitrombinmangel  
Protein C- og/eller S-mangel  
Aktiveret protein C-resistens  
Faktor V<sub>Leiden</sub>-mutation  
Hyperhomocysteinæmi  
Protrombinmutation

#### *Erhvervede, permanente faktorer*

Alder >40 år  
Svær overvægt  
Tidligere venøs tromboembolisme  
Antifosfolipidsyndrom  
Maligne lidelser  
Hjertesvigt – især højresidig  
Paralyse af underekstremiteterne  
Inflammatorisk tarmlidelse  
Polycytemi

#### *Udløsende (temporære) faktorer*

Traumer eller kirurgi, specielt i pelvis  
Svære infektioner  
P-piller  
Graviditet  
Puerperium  
Lange flyrejser  
Dehydrering

## Diagnose

Kun hos ca. 25% med kliniske tegn på DVT bekræftes diagnosen ved objektive undersøgelser [1]. Ved kombination af D-dimer og kompressionsultralydskanning (KUS) kan der opnås en diagnostisk sikkerhed på over 95% [7].

D-dimer er et nedbrydningsprodukt af fibrin. Forhøjelse udtrykker derfor en øget hæmostatisk aktivitet, som imidlertid ses ved mange inflammatoriske tilstande, uden at der samtidig er DVT. Ved negativt resultat kan DVT dog med stor sikkerhed udelukkes. De nyere metoder har givet en høj sensitivitet, så man ved normal D-dimer kombineret med en lav klinisk sandsynlighed kan udelukke DVT, således at der ubehandlet kun findes DVT hos 0,4% efter tre måneder [5].

KUS er en god initialtest. Kompression af vena poplitea og vena femoralis udelukker stor set DVT, idet kun 0,7% får påvist DVT eller LE efter seks måneders opfølgning uden AK-behandling. Distal DVT er sværere at påvise med KUS, men ved negativ KUS kan AK-behandling udelades. Ved gentagelse af KUS hos patienter med positiv D-dimer en uge senere ses der kun trombeudbredelse hos ca. 2% [1].

I en stor metaanalyse konkluderes det, at D-dimer ikke



Klinisk situation med ultralydskanning af et crus. Foto: Peder Rytz.

kan stå alene ved undersøgelse for DVT, men kombineret med vurdering af diagnostisk sandsynlighed eller med KUS kan DVT udelukkes med tilfredsstillende sikkerhed [7].

### Behandling

Formålet med behandlingen er: 1) at undgå recidiver, 2) at undgå progression, 3) at undgå fatal lungeemboli (LE), 4) at undgå posttrombotisk syndrom (PTS) og 5) at undgå udvikling af pulmonal hypertension.

Behandlingsprincipperne er: 1) elimination af den udløsende årsag, 2) aktiv mobilisation med gradueret kompressionsstrømpe, 3) antitrombotisk behandling, 4) trombolyse i udvalgte tilfælde og 5) kirurgi og/eller vene cava-filter i udvalgte tilfælde.

Den initiale behandling bør bestå af heparin, peroral AK-behandling og aktiv mobilisation med graduerede kompressionsstrømper.

I talrige undersøgelser har man påvist, at lavmolekylært heparin (LMWH) er mindst lige så effektiv og sikker som ufraktioneret heparin (UFH), og samtidig væsentlig lettere at administrere. LMWH gives subkutan 1× dagligt i vægtbaseret dosis (dalteparin 200 enheder/kg/dagligt givet subkutan, enoxaparin 1,5 mg/kg/dagligt givet subkutan eller tinzaparin 175 enh/kg/dagligt givet subkutan) [1].

Effekten af peroral AK-behandling ved DVT er belyst i flere randomiserede studier. Vedrørende mortaliteten findes

der dog kun to studier, og de giver divergerende resultater [6, 8]. Derimod er det påvist, at initial heparinbehandling efterfulgt af peroral AK-behandling ved den sekundære profylakse reducerer recidivfrekvensen sammenlignet med ingen initial heparinbehandling eller mindre intensitet af peroral AK-behandling [6].

Effekten af peroral AK-behandling indtræder først efter 2-3 dage, og da de K-vitamin-afhængige naturlige antikoagulantia protein C og S har kortere halveringstid end de K-vitamin-afhængige koagulationsfaktorer faktor II, VII, IX og X, kan man risikere en hyperkoagulabel tilstand i de første dage. I et studie har man påvist, at patienter i monoterapi med peroral AK-behandling fik flere tidlige recidiver. Ligeledes er det vist, at en lille startdosis på 5 mg warfarin pr. døgn i forhold til en høj initialdosis mindsker risikoen for hyperkoagulabilitet og blødning og samtidig medfører lige så hurtig terapeutisk *international rationalized ratio* (INR)-værdi. Den optimale INR-intensitet er bestemt til at være 2,5 [1, 2].

I nyere studier har man påvist en ca. 50%’s reduceret risiko for, at der udvikles PTS ved aktiv mobilisering fra første dag kombineret med knælange graduerede kompressionsstrømper (klasse II-III, ankeltryk 20-30 mmHg) i op til to år [9]. Hvorvidt skridtlange kompressionsstrømper er bedre er ikke afklaret i større studier, men i mindre studier har man ikke kunnet påvise nogen forskel.

### Behandlingsvarighed

I en række undersøgelser er det påvist, at risikoen for recidiv mindskes ved længerevarende AK-behandling (Tabel 2). I nyt studie fandtes imidlertid, at et år efter, at langtidsbehandlingen ophørte, var antallet af recidiver sammenligneligt med antallet i en patientgruppe, som fik en korterevarende behandling. I to nyere studier dokumenteres værdien af langtidsbehandling, og desuden fastslås det, at INR på 2-3 også

Tabel 2. Varighed af antikoagulationsbehandlingen ved dyb venøs trombose.

#### Ved temporære risikofaktorer

Første tilfælde: 3 måneder  
Recidiv: som ved permanente risikofaktorer

#### Ved permanente risikofaktorer

Første tilfælde: 6 måneder  
Langvarig behandling overvejes ved:

- Cancerpatienter indtil helbredelse
- 1. recidiv af venøs tromboembolisme
- Trombofili: Antitrombinmangel, homozygot faktor V<sub>Leiden</sub>-mutation
- Homozygot protrombinmutation, kombination af trombofili, antikardiolipinantistoffer og lupusantikoagulans

#### Ved idiopatiske tilfælde

Som ved permanente risikofaktorer

- Overvej langvarig behandling ved forhøjet D-dimer under behandling eller 4-6 uger efter behandlingsophør samt ved tilstedeværelse af resttrombose hos symptomatiske patienter

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

## Faktaboks

75% af alle førstegangstilfælde af dyb venøs trombose (DVT) udløses af bl.a. cancer, kirurgi, immobilisation og hormoner.

Recidivfrekvensen i de første to år er beregnet til at være 7,7% pr. år, og ved cancer er recidivfrekvensen ca. dobbelt så stor.

Ved kombination af D-dimer og kompressionsultralydskanning kan der opnås en diagnostisk sikkerhed på over 95%.

Den initiale behandling bør bestå af heparin, peroral anti-koagulans og aktiv mobilisering med graduerede kompressionsstrømper.

Ved fastlæggelse af behandlingsvarighed er det vigtigt at klarlægge den individuelle recidivrisiko ud fra forekomst af risikofaktorer som f.eks. tidligere DVT i forhold til blødningsrisikoen.

ved langtidsbehandling er optimal. Ved behandling i op til fire år fandtes fortsat lavere recidivfrekvens, men en manglende samlet gevinst som følge af en øget blødningsrisiko. Ved fastlæggelse af behandlingsvarighed er det derfor vigtigt at klarlægge den individuelle recidivrisiko ud fra forekomst af risikofaktorer som f.eks. tidligere DVT i forhold til blødningsrisikoen.

I nyere undersøgelser har man påvist en øget recidivrisiko ved samtidig symptomatisk LE [10], persisterende forhøjet D-dimer seks uger efter ophør med AK-behandlingen og forekomst af resttrombose vurderet ved KUS [8]. I disse tilfælde kan man overveje en længerevarende AK-behandling.

Behandling af crurvenetromboser er kontroversiel, men resultaterne af nyere studier viser, at ca. 25% vil progredierte proksimalt for poplitea med risiko for LE og PTS [3]. KUS har en lav sensitivitet på ca. 70% ved undersøgelse for DVT på crur, men ved negativ KUS kan man trods positiv D-dimer eller høj klinisk score undlade AK-behandling ved fornyet negativ KUS efter 7-10 dage [1].

Hos patienter med solide maligne tumorer er det påvist, at der under længerevarende behandling med LMWH (i op til seks måneder) forekommer færre recidiver af DVT eller LE end under behandling med peroral AK [1].

### Hjemmebehandling

Anvendelse af LMWH har muliggjort ambulante behandling [7]. I en metaanalyse med tre randomiserede kontrollerede studier og 1.104 patienter fandt man ingen forskel i recidiv, blødning eller mortalitet [9] ved sammenligning af ambulante behandlede patienter med indlagte patienter behandlet med aktiveret partiel tromboplastintid-monitoreret intravenøst givet UFH. LMWH i hele behandlingsperioden i op til seks

måneder er også i flere randomiserede, kontrollerede studier fundet at være mindst lige så effektiv og sikkert som peroral AK-behandling [7].

### Trombolysebehandling

Trombolysebehandling med intravenøst givet streptokinase og *tissue plasminogen activator* (tPA) har været vurderet i flere studier, men trods en hurtigere regression af tromben har man ikke overbevisende kunnet registrere en nedsættelse af PTS-udviklingen. Senest har man beskrevet serier med kateterbaseret trombolyse med et umiddelbart godt resultat, men også her er langtidseffekten ukendt. Behandlingerne anvendes i dag udelukkende ved meget udbredt DVT [1].

Superficiel tromboflebitis behandles oftest med antiinflammatoriske præparater og kompressionsstrømper. Ca. 10% vil dog progredierte til DVT og recidiverende og springende tilfælde er associeret med malign lidelse. I flere undersøgelser er det vist, at LMWH har god effekt på symptomer og risiko for progression [7]. En øget hyppighed af trombofili er fundet ved screeningsundersøgelser.

### Vena cava-filter og kirurgisk intervention

Vena cava-filter kan reducere risikoen for LE, men ikke letaliteten. Omvendt øges recidivrisikoen, og cavafilter anvendes kun i forbindelse med trombendarterektomi ved kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension [7].

Kirurgisk intervention med trombektomi eller arteriovenøs bypass anvendes sjældent og kun ved truet ben. Der findes ingen kontrollerede studier [7].

Korrespondance: *Jacob Pontoppidan Thyssen*, Dermatologisk Afdeling, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: jacpth01@gentoftehosp.kbhamt.dk

Antaget: 19. maj 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74.
2. Bates SM, Ginsberg JS. Clinical practice. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2004;351:268-77.
3. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(suppl 1):I22-30.
4. Cushman M, Tsai AW, White RH et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.
5. Heim SW, Schectman JM, Siadaty MS et al. D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. *Clin Chem* 2004;50:1136-47.
6. Kelly J, Hunt BJ. Do anticoagulants improve survival in patients presenting with venous thromboembolism? *J Intern Med* 2003;254:527-39.
7. 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(suppl 3):401S-428S.
8. Kearon C. Duration of therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003;24:63-72.
9. Schraibman IG, Milne AA, Royle EM. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. (Cochrane Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. Art. No.: CD003076. DOI:10.1002/14651858.CD003076.
10. Eichinger S, Weltermann A, Minar E et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004;164:92-6.