

04.09.2007

**5 års oppgave stadium IV  
Medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø**

# **Diagnostisering av dyp venetrombose ved kombinasjon av klinikk, D-dimer og ultral lyd vener underekstremitet**

Skrevet av:  
Karina Pleym og Line Sagerup MK 03

Veileder:  
Sven Weum  
UiTø/UNN

Tromsø, september 2007

## **INNHOLDSFORTEGNELSE**

1. Resymé
2. Bakgrunn
3. Innledning
  - 3.1. Hemostasen
  - 3.2. Dyp venetrombose
  - 3.3. Diagnostisering av DVT
    - 3.3.1. Symptomer og kliniske funn
    - 3.3.2. Wells score
    - 3.3.3. D-dimer
    - 3.3.4. Radiologisk undersøkelse
      - 3.3.4.1. Ultralyd vener underekstremitet
      - 3.3.4.2. Venografi
      - 3.3.4.3. MR
  - 3.4. Behandling og forebygging av DVT
  - 3.5. Komplikasjoner til DVT
4. Litteraturstudium
  - 4.1. Formål
  - 4.2. Materiale og metode
  - 4.3. Resultat
  - 4.4. Diskusjon
5. Journalstudium
  - 5.1. Formål
  - 5.2. Materiale og metode
  - 5.3. Resultat
  - 5.4. Diskusjon
6. Konklusjon
7. Referanser
8. Vedlegg
  - 8.1. Tabeller
  - 8.2. Radiologiske koder

## **1. Resymé**

### **1.1. Bakgrunn**

Venøs tromboembolisme (dyp venetrombose eller lungeemboli) rammer 1 av 1000 nordmenn hvert år. Dyp venetrombose omfatter dermed mange pasienter, og tilstanden er alvorlig med høy morbiditet og mortalitet hvis den ikke diagnostiseres og behandles.(1) Dette medfører høye kostnader for samfunnet og den enkelte pasient, og det er derfor viktig at diagnostiseringen er så presis og pålitelig som mulig.

Det blir henvist et stort antall pasienter til ultralyd med spørsmål om DVT. Dette krever betydelige ressurser, både i et tidsmessig og økonomisk perspektiv. Mange av disse henvisningene er unødvendige, og kunne vært unngått dersom det hadde vært klarere retningslinjer for rutinene for diagnostisering av pasienter med symptomer på DVT. Det er i løpet av de siste årene gjort en rekke studier som har evaluert nytten av å bruke det diagnostiske skåringssystemet Wells score og bestemmelse av plasmakonsentrasjonen av D-dimer i utredningen. Uten at dette har resultert i endret praksis, eller nedgang i antall henvisninger eller negative ultralydundersøkelser.

### **1.2. Materiale og metode**

Målet var å lage en systematisk oversikt over det store antallet artikler som omhandler diagnostisering av DVT, og til dette brukte vi studier fra 20-årsperioden 1988-2007. Vi gjorde et elektronisk søk etter artikler i primærdatabasene Medline og Embase og sammenlignet disse.

I tillegg gjorde vi en retrospektiv journalgjennomgang av røntgenbeskrivelsene til alle ultralydundersøkelser med spørsmål om DVT i perioden januar 2005 til og med juni 2006. Til dette brukte vi DIPS og TRIS 2000 og IMPAX.

### **1.3. Resultat**

Vi identifiserte 214 artikler hvor i alt 15 studier oppfylte våre kriterier. Vi fant at D-dimer har høy sensitivitet og negativ prediktiv verdi og er i kombinasjon med en grundig klinisk vurdering velegnet til å utelukke DVT.

I vårt journalstudium fant vi 767 beskrevne ultralydundersøkelser og 72 venografiundersøkelser. Av disse pasientene fikk henholdsvis 20 % og 22 % diagnosen DVT.

Hos 34 % av pasientene ble det ikke målt D-dimer før henvisning til ultralyd/venografi, og hos hele 59 % av disse kunne vi ikke finne noen åpenbar grunn til at D-dimer ble sløyet.

#### 1.4. Konklusjon

Ut fra vårt litteratur- og journalstudium mener vi at optimal strategi for utredning av pasienter med symptomer på DVT vil være å gjøre en systematisk klinisk vurdering av alle pasienter, etterfulgt av en D-dimer test. Resultatene av disse to undersøkelsene bør være grunnlag for om pasienten skal henvises til radiologisk undersøkelse, først og fremst ultralyd.

## 2. Innledning

### 2.1. Hemostase

*Hemostasen* er kroppens system for å stoppe blødninger ved skade av veggen i blodårene.

Dette er en kaskadereaksjon som deles i flere trinn, hvor hvert trinn bygger på det foregående. Kaskaden settes i gang når blodet kommer i kontakt med subendoteliale strukturer (kollagen, fibroblaster, glatte muskelceller). Kaskaden vil først tette igjen karet, og deretter reparere skaden i blodkaret slik at normal blodstrøm gjenopprettes.

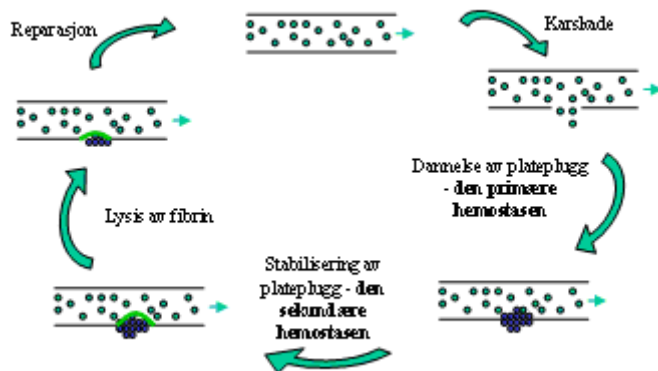


Fig 1. Oppsummering av den normale hemostasemekanismen (2)

Det første trinnet kalles den *primære hemostase*. Det dannes en ustabil plateplugg, og blodkaret trekker seg sammen (vasokonstriksjon). Vasokonstriksjonen skyldes både nervøs stimulering og utslipp av serotonin fra aktiverte blodplater. Blodplatene aktiveres ved hjelp av subendoteliale strukturer som eksponeres ved karskade. I en laminær blodstrøm, det vil si bevegelse av blod i ett eller flere parallelle plan, vil de tyngste blodcellene (røde og hvite blodceller) sirkulere i midten og presse de lettere blodplatene ut mot kanten av karet.

Blodplatene har som oppgave å ”kontrollere” overflaten av blodkarene. På denne måten har de røde blodcellene indirekte betydning for normal hemostase. Dette er grunnen til at blødningstendensen øker ved hemoglobinverdi under 7 g/dl.

Blodplatenes morfologi er av betydning for initiering av koagulasjonskaskaden. Siden de mangler kjernestrukturer er det biokjemiske grunnlaget for koagulasjon lagt til rette på megakaryocytstadiet. Under trombocyttopoiese i beinmarg dannes blodplatene fra megakaryocyt ved avsnøring av membranen til megakaryocytten. Blodplatene går ut i blodbanen, og etter 10 dagers sirkulasjon vil de destrueres i milten dersom de ikke aktiveres. Blodplatene har granula som inneholder von Willebrants Faktor(vWF), fibrinogen, koagulasjonsfaktorer (FV, FXa), ADP/ATP og serotonin. Granula tømmes ut når blodplatene aktiveres ved kontakt med subendoteliale strukturer. ADP, kollagen, tromboksan A2 (TxA2) og trombin er såkalte plateaktiveringagonister og brukes til å aktivere nærliggende blodplater.

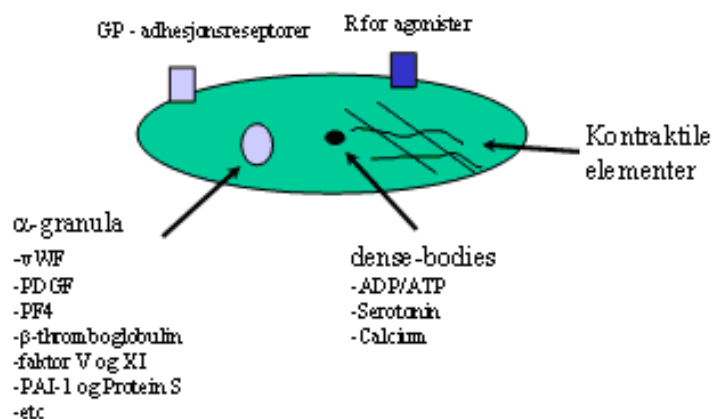


Fig 2. Blodplatenes morfologi (2)

von Willebrants Faktor (vWF) er et protein som syntetiseres i endotel og i megakaryocytter. vWF sendes ut i sirkulasjonen for å transportere faktor VIII (FVIII) fra leveren, samt lagres subendotelialt. Subendotelialt binder vWF aktiverte blodplater slik at disse kan feste seg til karveggen. Dette kalles *plateadhesjon* og medfører to viktige endringer av blodplatenes morfologi. Først endrer de form fra runde til flate, og får pseudopodier, som er falske ”føtter”/utbuktninger til bruk for næringsinntak og forflytning. Slik vil de dekke skadestedet bedre. Deretter uttrykkes reseptorer som normalt er skjult inni blodplatene, på overflaten. Disse reseptorene (GPIIb/IIa, GP=glykoprotein) binder fibrinogen og vWF slik at blodplatene

festes til hverandre. Dette kalles *plateaggregasjon*. Plateaggregasjonen fører til dannelse av en ustabil plateplugg. I tillegg skjer en translokering av overflatemembranen til blodplatene, det vil si forflytning av negativt ladede lipider fra indre til ytre lipidlag. Overflaten fungerer nå som en katalysator, hvor koagulasjonsfaktorene kan slå seg ned og aktivere hverandre slik at trombin dannes. Det finnes 12 forskjellige koagulasjonsfaktorer som aktivere hverandre og andre proteiner i en bestemt rekkefølge, slik at den primære platepluggen omdannes til et uløselig koagel.

Koagulasjonssystemet kan deles inn i et indre og et ytre system. Det indre består av faktorene som finnes i blodet, mens det ytre er avhengig av faktorer som normalt ikke finnes i blodet. En kan si at det indre systemet tar seg av koaguleringen inne i blodåren, mens det ytre systemet tar seg av blod som lekker ut i vevet. I praksis vil begge systemene aktiveres samtidig, og forsterke hverandre.

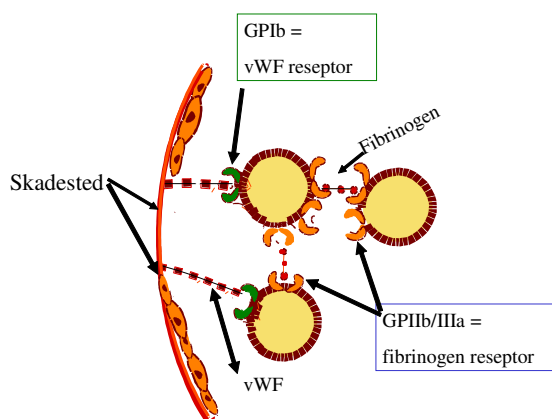


Fig 3. Den primære hemostasen (2)

Det andre trinnet i koagulasjonskaskaden kalles den *sekundære hemostasen*. Her dannes trombin, som er et nøkkelenzym i kaskaden. Trombin stimulerer til ytterligere dannelse av trombin, og aktiverer i tillegg fibrinogen til fibrin. Fibrinogen består av tre polypeptidkjeder som er tvinnnet sammen i tre knuter. (E, C og D – domener). Når trombin aktiverer fibrinogen til fibrin, spaltes fire små peptider av fra den sentrale knuten. Slik dannes fire soner som kan feste seg til andre fibrinmolekylers ytre knuter. Resultatet blir et fletteverk av fibrinmolekyler som til sammen danner det seige, tredimensjonale nettverket som forsterker platepluggen og omdanner den til et koagel.

Produksjonen av faktorene II, VII, IX og X i leveren avhenger av at vitamin K er til stede. Ved mangel på/fravær av vitamin K vil disse enzymene ikke fungere tilstrekkelig. Dette brukes klinisk til å hemme koagulasjonsaktiviteten. Antikoagulanten Wafarin er en vitamin K antagonist.

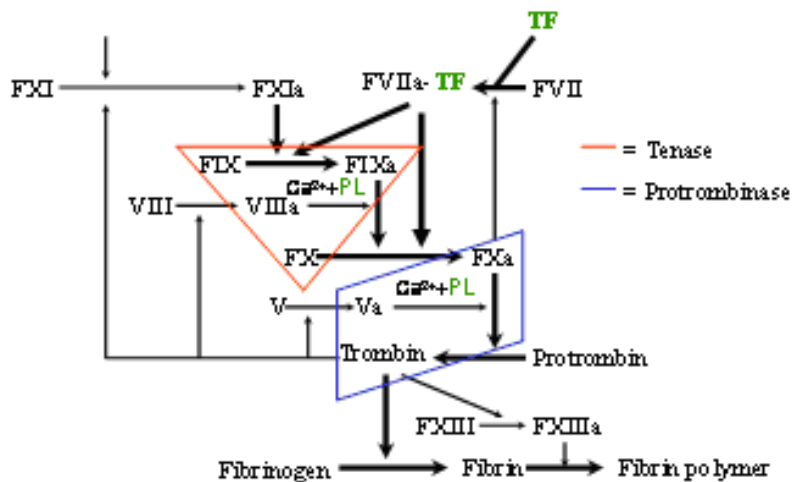


Fig 4. Oversikt over koagulasjonssystemet (2)

For at koagulasjonssystemet ikke skal "løpe løpsk" og forårsake tromboser, må det være under kontroll og regulering av koagulasjonsfaktor inhibitorer eller -hemmere. De viktigste systemene for inhibering av koagulasjon er TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), Antitrombin og Protein C og Protein S. Dersom ett av disse systemene ikke fungerer adekvat har man trombofili, noe som gir økt risiko for utvikling av blodpropp (trombe).

Siste trinn i hemostasen er *fibrinolysen*. Fibrinolysen innebærer nedbrytning av koagelet og platepluggen, slik at normal blodstrøm gjenopprettes. I denne prosessen spiller trombin en viktig rolle. Trombin er den kraftigste stimulator for koagulasjonssystemet. Trombin vil stimulere endotelet i det skadde området til å slippe ut enzymet tissue plasminogen aktivator (t-PA). t-PA omdanner plasminogen, som finnes i koagelet, til plasmin. Plasmin, som er det aktive enzymet, vil så klippe i stykker nettverket av fibrin som ble dannet ved den sekundære hemostasen. Endeproduktene fra både fibrinogen og fibrin kalles *fibrinogen degraderingsprodukter* (FDP). Fra fibrinogen dannes fragmentene X, Y, D og E. Disse løselige fragmentene blir transportert bort og eliminert i det retikuloendoteliale systemet (RES). Fra fibrin dannes X-oligomerer og D-dimer. Når mengden av D-dimer fragmenter øker i plasma er dette et signal om at hemostasen er sterkt aktivert. Det er utviklet forskjellige

tester for å påvise økningen av D-dimer i plasma. For å få dannet D-dimer må både koagulasjonssystemet og det fibrinolytiske system ha vært aktivert. Molekylmassen på D-dimer varierer, og halveringstiden i plasma varierer derfor fra ½ time til ½ døgn.

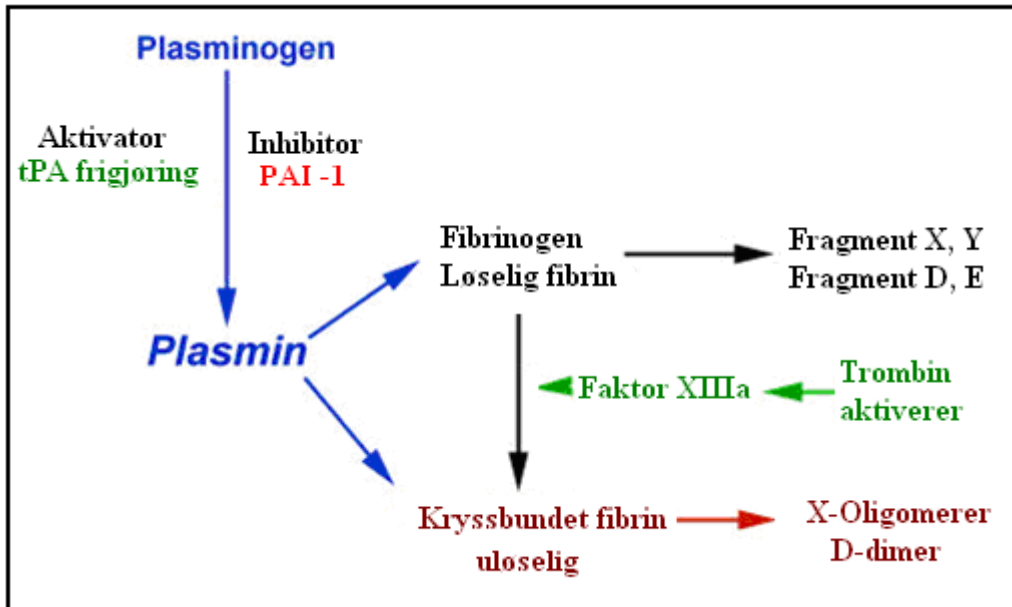


Fig 5. Oversikt over det fibrinolytiske system. Både tPA og PAI-1 finnes i sirkulasjonen. (2)

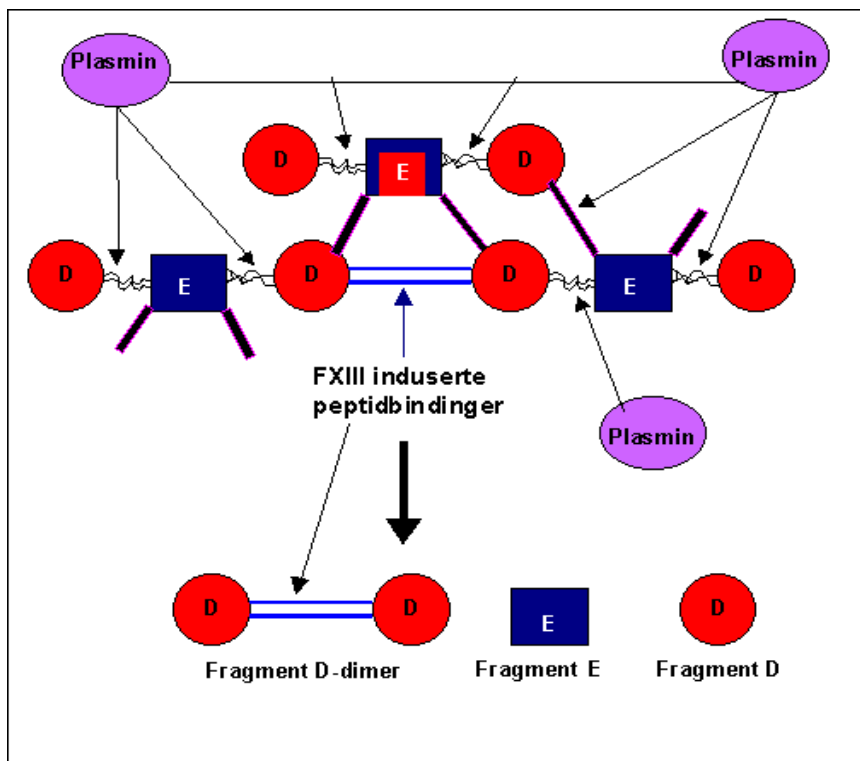


Fig 6. Viser hvordan plasmin lyserer en fibrinpolymer ved å proteolyserer ("klippe") polypeptidkjedene mellom E og D domener (3)



Økt konsentrasjon av D-dimer i plasma kan forårsakes av mange ulike tilstander:

- Hjerneslag
- Malign sykdom
- Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC)
- Operasjoner
- Fraktur
- Traume
- Lungeemboli (LE)
- Dyp venetrombose (DVT)

Flere av disse tilstandene er differensialdiagnoser til, eller risikofaktorer for, LE og DVT.

## 2.2. Dyp venetrombose

Dannelsen av en trombe inne i et blodkar skjer ved en prosess som kalles trombose, og fører til obstruksjon av blodstrømmen. Fragmenter av tromben kan løsne og fraktes med blodstrømmen, og slik obstruere for blodstrømmen gjennom et mindre kar. Denne prosessen kalles embolisering. Begrepet tromboembolisme beskriver både dannelsen av tromben og emboliseringen, som er den viktigste komplikasjonen til trombose.

Venøs tromboembolisme (VTE) omfatter dannelse av en trombe inne i en *vene*, med eventuell påfølgende embolisering. VTE er fellesbetegnelsen for dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE).

De tre faktorene som kan bidra til økt trombosetendens er reduksjon i blodstrøm, inflammasjon/skade av karveggen, samt blodets ”indre egenskaper”, som består av blodplater, røde blodceller og koagulasjonsfaktorer. Dersom minst én av disse faktorene er endret over lengre tid, oppstår en tilstand med økt trombosetendens.

Trombose oppstår oftest i underekstremitetene, vanligst er trombose i de dype leggvenerne. Årsaken til dette er den lave flowen i de store kapasitanskarene i leggen, og flowen reduseres ytterligere ved immobilisering. I tillegg er disse blodkarene spesielt utsatt for traumer. Dette kan gi kompresjon av, eller skade på, blodkarene, og dermed føre til økt koagulasjon. De

venøse trombene er i hovedsak dannet av fibrin og trombocytter, og har stor tendens til å embolisere. Vanligvis dannes venøse tromber i tilknytning til veneklaffer.

Når den normale koagulasjonsprosessen skyter over mål, oppstår en patologisk situasjon med økt trombosetendens. Dette kan skyldes en genetisk predisposisjon på grunn av unormale koagulasjonsfaktorer, eller tilstanden kan være ervervet med *endringer* i blodkar, blodstrøm eller koagulasjonsfaktorer.

### **Risikofaktorer for DVT**

- Økende alder
- Adipositas
- Varicer
- Immobilisering
- Kirurgi/traume
- Malignitet
- Tidligere VTE
- Trombofili (Faktor V Leiden, protrombin G20210 A, protein C mangel, protein S mangel, Antitrombin III)
- Graviditet, østrogenilskudd
- Infeksjon
- Andre sykdommer

Økt trombosetendens ved kirurgi og traume skyldes både økt tissue factor (TF) i de skadde områdene og nedsatt venøs flow. Immobilisering og nedsatt bruk av muskulaturen/"venepumpen" i underekstremitetene er grunnen til den nedsatte blodstrømmen.

Malignitet gir i gjennomsnitt 2-3 ganger økt risiko for venøs tromboembolisme (4), og risikoen er størst ved cancer i pankreas, lunge, mage, ovarier og hjerne.

Trombofili er en arvet eller ervervet defekt i hemostasemekanismen og som gir predisposisjon for venøs og arteriell trombose:

- *Faktor V Leiden* (Aktivert protein C resistens = APC resistens). Dette er den vanligste arvelige sykdom som fører til trombofili, med en prevalens på 2-5 % i befolkningen (5) i den vestlige verden. Omtrent 20 % av pasientene med dyp venetrombose har faktor V Leiden. (6) Normalt binder protein C til faktor V og inaktiverer denne, men dette skjer ikke ved Faktor V Leiden, som skyldes en punktmutasjon på Faktor V genet.
- *Protrombin G20210 A*. Protrombin (Faktor II) omdannes til trombin ved aktivering av koagulasjonskaskaden. Denne mutasjonen gir økt protrombin aktivitet, og dermed økt tromboserisiko.
- *Protein C mangel*. Denne sykdommen kan skyldes ulike mutasjoner, og finnes både som kvantitativ og kvalitativ defekt. Protein C inaktiverer normalt Faktor Va og Faktor VIIIa ved å binde disse, og funksjonen avhenger av protein S.
- *Protein S mangel*. Protein S er kofaktor for Protein C, og skal normalt frigjøre bindingsstedet for protein C på Faktor Va, slik at protein C kan inaktivere Faktor Va.
- *Antitrombin (AT) mangel*. Dette er en sjelden tilstand, som kan være enten av kvalitativ eller kvantitativ art. Normalt skal AT binde og inaktivere både trombin og faktor IXa, Xa, XIa og XIIa. Ettersom AT mangel innvirker på mange av trinnene i koagulasjonskaskaden, skyter denne over mål og gir økt koagulasjonstendens.

Under graviditeten øker venøs ettergivelse, noe som fører til nedsatt venøs flow. I tillegg øker konsentrasjon av koagulasjonsfaktorer, mens fibrinolyseaktiviteten og konsentrasjon av Protein S reduseres. Dessuten klemmer den forstørrede uterus på bekkenvenene og gir nedsatt flow, særlig i venstre vena iliaca. Alle disse faktorene kan bidra til økt risiko for DVT. Post partum frigjøres tissue factor (TF) fra uterus og gir ytterligere økt risiko for DVT. Hos gravide kvinner under 40 år er risikoen for DVT 4-5 ganger større enn hos ikke-gravide. (4)

Også p-piller og østrogenbehandling gir endringer i hemostasen tilsvarende endringene ved graviditet, men i noe mindre grad.

I tillegg vil enkelte sykdommer føre til økt trombositendens:

- Apopleksi, nevromuskulære sykdommer og ryggmargsskader med parese i underekstremitet
- Hjerteinfarkt, høyresidig hjertesvikt og vena cava syndrom

- Myeloproliferative sykdommer på grunn av økt viskositet i blodet
- Inflammatorisk tarmsykdom, systemisk lupus erytematosus (SLE) og nefrotisk syndrom

### **2.3. Diagnostikk av DVT**

Påvisning av DVT gjøres ved kartlegging av pasientens symptomer og kliniske funn, samt D-dimer og radiologiske undersøkelser (ultral lyd og/eller venografi).

#### **2.3.1. Symptomer og kliniske funn ved DVT**

- Hevelse
- Rødme
- Varmeøkning
- Smerte
- Venekartegninger
- Konsistensøkning
- Feber
- Palpasjonsømheter langs karstrengen
- Homans tegn (ubehag bak kneet ved passiv dorsalfleksjon i ankelen)

Hevelsen har mekanisk årsak, og skyldes hindret venøs tilbakestrøm, samtidig som arteriell blodstrøm er opprettholdt. Smerten skyldes først og fremst hevelsen. I tillegg kan økt trykk i leggmuskulaturen som følge av hevelsen føre til nedsatt arteriell blodtilførsel, og dermed opphopning av laktat i muskulaturen, og kan slik bidra til smerte.

Tydelige venekartegninger skyldes den nedsatte tilbakestrømmen i de dype venene, slik at de overfladiske kollaterale venene blir overfylte og prominere.

#### **2.3.2. Wells score**

Wells score er et hjelpemiddel som skal gi en klinisk helhetsvurdering av pasienter med symptomer på DVT, og bygger på både pasientens symptomer og på anamnesen og de kliniske funn. (7)

<u>Tegn</u>	<u>Score</u>
Aktiv cancer (palliativ eller kurativ behandling i løpet av siste 6 mnd)	1 poeng
Paralyse, parese eller nylig gipsing av underekstremitet	1 poeng
Nylig sengeleie over 3 dager, eller kirurgi med generell eller regional anestesi siste 12 uker	1 poeng
Lokalisert smerte langs det dype karsystemet	1 poeng
Hevelse av hele leggen, eller over 3 cm større omkrets av symptomatisk legg målt 10 cm distalt for tibia tuberositas tibia	1 poeng
Pitting ødem i symptomatisk legg	1 poeng
Velfylte overfladiske vener (ikke varicer)	1 poeng
Tidligere dokumentert DVT	1 poeng
Alternativ diagnose minst like sannsynlig	-2 poeng

Score <1 indikerer lav sannsynlighet for DVT

Score 1-2 indikerer moderat sannsynlighet for DVT

Score > 2 indikerer høy sannsynlighet for DVT

Alternativt:

Score > 2 indikerer at DVT er sannsynlig diagnose

Score < 2 indikerer at sannsynligheten for DVT er lav

Wells score er en klinisk score som kategoriserer pasientene i høy, middels eller lav sannsynlighet for DVT. Den angir dermed pretest sannsynlighet for at pasienten har DVT. Denne har størst nytte dersom den brukes i kombinasjon med test for D-dimer konsentrasjon.

En metaanalyse (8) som har evaluert 22 studier av Wells score viser at høy Wells score øker sannsynligheten for DVT (likelihood ratio 5,2) og at lav score minsker sannsynligheten for DVT (likelihood ratio 0,25). I en kohort med mistenkt DVT vil prevalensen av DVT være 10-40 % (median prevalens er 24 %). Hos pasienter med høy Wells score var prevalensen av DVT 62 %, hos de med middels Wells score var prevalensen 38 %, mens hos de med lav score var prevalensen 7 %. Risikoestimatet er mer presist for proksimal DVT enn for distal DVT. Analysen viser at enkeltstående kliniske funn er av mindre diagnostisk betydning enn de funn som er basert på strukturerte /spesifikke kriterier, som for eksempel Wells score.

Noen enkeltfunn (tidligere DVT, kjent malign sykdom, nylig immobilisering og nylig kirurgi)

øker imidlertid risikoen for DVT noe, mens fravær av hevelse i legg/ingen forskjell i omkrets mellom høyre og venstre legg, senker risikoen for DVT noe.

Metaregresjon viste for øvrig at Wells score var av større verdi i kohorter hvor pasienter med tidligere DVT var ekskludert, og dessuten at Wells score hadde mindre verdi i kohorter med lavere middelalder.

### 2.3.3. D-dimer test

D-dimer er et degraderingsprodukt av sirkulerende kryss-bundet fibrin. Ved å måle konsentrasjonen av D-dimer i serum kan man påvise tromboser i hele venesystemet.

Indikasjoner for å ta testen er mistanke om aktivisering av fibrinolysen eller DIC.

Prøvemateriale er citratblod som sentrifugeres og avpipetteres. Holdbarheten på plasmaen er 4 timer i romtemperatur og 8 timer i kjøleskap. Testen er hurtig, enkel og billig.

Det finnes flere forskjellige metoder for å kvantifisere D-dimer:

- **ELISA** (Enzymlinked immunosorbent assay) er en heterogen immunoassay. Dette er den mest følsomme analysemetoden og kan måle lave konsentrasjoner av D-dimer. Det tar 2-4 timer før prøvesvar foreligger, noe som gjør metoden mindre egnet for diagnostikk. Et eksempel på ELISA test er Asserachrome.
- **RAPID ELISA** er raskere, men litt mindre følsom enn ELISA. Et eksempel på en RAPID ELISA test er Vidas.
- **Kvantitativ, latexforsterket turbidimetrisk** er en homogen immunoassay. Den er raskere, men mindre sensitiv enn ELISA. Et eksempel på en turbidimetrisk test er Stago LIA.
- **Semikvantitative eller kvalitative tester** er "bedside" tester hvor svaret foreligger som ja/nei. Testen er avhengig av den som observerer testen, og krever større økning i D-dimer konsentrasjon for å gi utslag. Et eksempel på en kvalitativ test er SimpliRED.

Metodevalget avhenger av hvilken egenskap som er viktigst. Hvis man ønsker en test med høy spesifisitet, og dermed færrest mulige falske negative, er ELISA best. Dersom man ønsker hurtig svar er kvalitativ test bedre, da foreligger svar innen 30 minutter. Eventuelt kan kvalitativ test eller RAPID ELISA velges, da foreligger svar innen 30 til 90 minutter.

Ved UNN brukes det per i dag en immunologisk metode med monoklonale antistoffer mot D-dimer. Denne turbidimetriske testen heter Stago LIA (firma Stago, Frankrike). Tida for analysering ligger rundt 5-25 minutter, avhengig av D-dimer konsentrasjonen i prøven, samt tida som brukes til preanalytisk prøvebehandling, for eksempel tar sentrifugering 15 minutter. Stago LIA testen har en spesifisitet på 43 % og en sensitivitet på 99 % når man setter cut off verdi til 0,5 ug/ml. Analysen koster 27 kr etter Rikstrygdeverkets takst.(9)

D-dimer kan ikke brukes alene for å bekrefte DVT eller LE på grunn av den lave spesifisiteten, som ligger på rundt 40 % i de fleste studier. Sensitiviteten varierer en del mellom de ulike testene, men ligger rundt 90 %. D-dimer har derfor blitt foreslått som en test for å utelukke DVT og LE, og på denne måten redusere antall ultralydundersøkelser. Krav til en test som skal utelukke en diagnose er at sensitivitet og negativ prediktiv verdi (NPV) er høy. Dermed kan man si at en normal eller negativ test med høy sannsynlighet kan utelukke aktuell diagnose, her DVT eller LE. Mange pasienter har økt D-dimer av andre årsaker enn DVT og LE, for eksempel på grunn av malign sykdom, fraktur eller nylig kirurgi. Hos mange av disse pasientene kan funn av forhøyet D-dimer føre til unødvendig utredning med mistanke om DVT eller LE. Feilkilder til falske lave verdier kan for eksempel være ikke optimal prøvetaking, nedsatt allmenntilstand og høy alder.

Artikler som har beskrevet D-dimeranalysene har hatt stor variasjon i pasientgrunnlaget. Den største forskjellen mellom de ulike artiklene er prevalens av DVT. I en metaanalyse varierte prevalens i de undersøkte artikler fra 20 til 69 %. Prevalensen er høyere hos hospitaliserte pasienter, med en median prevalens på 60 %, enn hos ikke innliggende pasienter, som har en median prevalens på 35 %.(10) Grunnen til dette er trolig at en større andel av de hospitaliserte pasientene har en alvorlig sykdom/skade (for eksempel malignitet eller frakturer) som kan gi forhøyet D-dimer uten DVT eller LE tilstede, og dermed får man flere ”falske positive” D-dimer tester.

Denne studien fant at prevalens av DVT, utstrekning av blodproppen og komorbiditet var tre uavhengige faktorer for testresultatet. Diagnostisk odds ratio (DOR) reduseres med 22 % for hver 10 % økning i prevalens av DVT. DOR viser den diagnostiske testens egenskap til å skille mellom syke og ikke syke individer, og reflekterer sammenhengen mellom sensitivitet og spesifisitet. DOR er et vanlig mål på nøyaktigheten ved sammenligning av forskjellige diagnostiske tester.

I de ulike artiklene varierte D-dimer konsentrasjonen med varighet av symptomene (11), bruk av antikoagulasjon (12) og alder på pasienten. (13) På grunn av den store variasjonen i testresultatene i disse ulike kohortene er det vanskelig å forutsi testegenskapene til D-dimer på den *generelle* befolkningen.

#### **2.3.4. Radiologisk undersøkelse**

I dag har ultralyd doppler i stor grad overtatt for venografi som billeddiagnostisk verktøy ved mistanke om DVT, og er blitt den primære metoden for diagnostikk av DVT. Fordelen med ultralyd er at det er mindre ressurskrevende og har færre bivirkninger enn venografi. Venografi anses fortsatt som gullstandard for diagnostisering av DVT, og brukes blant annet etter ikke konklusiv ultralydundersøkelse.

Ultralyd doppler er likevel ”de facto” gullstandard for radiologisk vurdering av DVT, slik at man i praksis anser resultatet fra denne undersøkelsen som pålitelig. To studier har dessuten vist at ultralyd doppler er like presis som venografi i diagnostiseringen av DVT. (14-15)

##### **2.3.4.1. Ultralyd vener underekstremitet**

Ultralydundersøkelse er basert på at lydølger sendes ut av en transducer (ultralydprobe), og disse bølgerne blir absorbert og reflektert fra vevet. Transducere registrer så ekkoet fra vevet. Styrken på ekkoet avgjøres av de fysiske egenskapene til vevet, slik at ulike vev reflekterer signalene med ulik styrke. Ekkoet blir bearbeidet i ultralydmaskinen, som konstruerer et bilde ut fra signalene.

Duplex ultralyd kombinerer B-mode, farge doppler og spektraldoppler:

- *B-mode* er en teknikk som gir en billedlig framstilling i svart-hvitt. De anatomiske strukturer framstilles i forskjellige nyanser på bakgrunn av vevstypenes ulike tetthet. Ulik tetthet gjør at ultralydbølgerne i ulik grad blir absorbert og reflektert. Slik er det mulig å avgrensne et blodkar fra omliggende vev, og et blodkar med trombemasse kan skilles fra et åpent blodkar.
- *Farge doppler* gir et todimensjonalt bilde av blodstrømmen i et blodkar. Strøm av blod i retning mot ultralydproben gir rød farge, mens strøm fra proben gir blå farge.
- *Spektral doppler* viser pulsasjonen i et kar. En kurve viser flowhastigheten i karet. Flow i vener svinger langsomt. I vener i underekstremitetene vil flow normalt øke når



diagfragma heves ved ekspirasjon. Flow vil også normalt øke ved distal kompresjon av blodkaret. Dersom spektraldoppler viser at det mangler normal variasjon i flow ved dyp respirasjon, eller det ikke ses økning i flow ved distal kompresjon av venen, tyder dette på et avløpshinder. Dette er et indirekte tegn på dyp venetrombose, som mest sannsynlig sitter proksimalt for undersøkelsespunktet.

Ultralydundersøkelsen utføres både med kompresjonsteknikk og farge doppler, og eventuelt spektraldoppler. Venene framstilles i lengdesnitt og tverrsnitt. Blodstrømmen gjennom venene kan framprovoseres ved å trykke på ekstremiteten distalt for undersøkelsesområdet. Ved et lett ytre trykk med proben vil lumen hos en normal og blodfylt vene lett presses sammen, og dermed "forsvinne". Dersom venen inneholder en trombe kan ikke venen komprimeres, og dette funnet er derfor et direkte tegn på venetrombose. Undersøkelsen bør omfatte området fra lysken til ankelen, og eventuelt også bekkenet.

Låret undersøkes ved å framstille vena femoralis communis og vena femoralis superficialis. Dersom en vene er trombosert må venene i lysken (vena iliaca) undersøkes og i tillegg venene i nedre del av buken, for å avgjøre hvor langt tromben strekker seg i proksimal retning. Dersom ingen venøs trombe i låret ses, undersøkes venene lenger distalt; vena poplitea, venae tibiales posteriores, venae tibiales anteriores og venae fibulares. Muskelvenene i musculus gastrocnemicus og musculus soleus kan inneholde tromber som er vist å kunne gi opphav til lungeembolier, og disse venene bør derfor ideelt sett også undersøkes. Venene i leggen er normalt doble, slik at to vener følger én arterie. I låret er det normalt én vene som følger én arterie. Anatomiske varianter er for øvrig vanlig, for eksempel dobbel vena poplitea eller dobbel vena femoralis.

### **Ultralydfunn ved DVT**

- Dilatert vene
- Ikke komprimerbar vene
- Synlig trombe (selv tromben er synlig ved B-mode først etter 1-2 dager, ettersom fibrinaggregatet tiltar med tiden, og reflekterer ultralyd i økende grad)
- Ekkoholdig lumen
- Fravær av fargesignaler ved bruk av farge doppler
- Ingen variasjon i flow ved ventilasjon eller distal kompresjon av venen

I tillegg kan det ved ultalydundersøkelse til en viss grad avgjøres hvor lenge tromben har stått, ved å vurdere hvor ekkogen trombemassen er.

Det utføres et stort antall ultalydundersøkelser hvor diagnosen DVT avkreftes. Årsaker til pasientenes plager kan være blant annet rumpert Baker cyste, overfladisk tromboflebitt, betennelse eller hematom, som alle kan gi symptomer som ligner DVT. Slike symptomer kan også skyldes ekstern kompresjon av bekkenvener fra tumor i bekken, for eksempel ved lymfeknutemetastaser i bekkenregionen.

Noen tilstander vanskeliggjør tolkningen av ultralydundersøkelsen. Dette gjelder pasienter med tidligere DVT, samt ved dårlig innsyn på grunn av kraftig ødem, adipositas, erysipelas eller nedsatt mobilitet hos pasienten. Dette kan gjøre det vanskelig å utelukke eller bekrefte DVT ved ultralyd og undersøkelsen blir ofte ikke konklusiv.

Sensitivitet og spesifisitet for påvisning av DVT ved hjelp av Duplex ultralyd er avhengig av undersøkerens teknikk og erfaring samt av trombens lokalisasjon og størrelse. Ulike studier har kommet fram til varierende testegenskaper for ultralyd. En metaanalyse som har undersøkt 100 kohorter fra 1966 til 2004 fant at Duplex ultralyd har sensitivitet på 96,5 % for proksimal DVT og 71,2 % for distal DVT, og spesifisitet på 94 % uavhengig trombens lokalisasjon. (16)

#### **2.3.4.2. Venografi**

Det gjøres i dag færre venografier enn for noen år tilbake, på grunn av forbedring av undersøkelsesteknikk og kvaliteten på ultralydmaskinene.

Venografi utføres ved at pasienten får intravenøst kontrastmiddel på fotryggen, og det tas deretter seks eller sju røntgenbilder av underekstremiteten; av legg (innadrotert, utadrotert og front), kne (front), lår (eventuelt to bilder) og lyske og nedre laterale kvadrant av abdomen.

I tillegg til bruk etter ikke konklusiv ultralydeundersøkelse er venografi indisert ved behov for lokalisasjon av den proksimale begrensningen av en iliofemoral trombe i forkant av trombektomi, samt ved kateterbasert trombolyse. Dessuten er venografi nyttig i spesielle tilfeller ved for eksempel doble venae femorales eller ikke lokaliserbare venae popliteae.

Gamle tromber og kroniske venøse forandringer framstilles også bedre ved venografi enn ved ultralyd.

Det er flere ulemper ved venografi. Pasienten blir utsatt for strålebelastning, ved at det tas seks eller sju røntgenbilder. Dessuten brukes intravenøst kontrastmiddel, som har nyretoksisk effekt, og innebærer en liten risiko for allergisk reaksjon. I tillegg er venepunksjon ubehagelig for pasienten.

På grunn av komplikasjonsrisikoen, samt av hensyn til ressursbruk, bør det foreligge en sterk klinisk mistanke, og helst også positiv D-dimer, før venografi utføres.

På grunn av komplikasjonsrisikoen, samt av hensyn til ressursbruk, bør venografi kun gjøres der det er klart indikasjon for undersøkelsen. Det må da foreligge en klinisk mistanke, og helst også positiv D-dimer, samt at ultralydundersøkelse ikke kan utelukke DVT, som ved manglende innsyn med ultralyd, for eksempel på grunn av adipositas.

I metaanalysen nevnt ovenfor (13) oppgis det at venografi har en sensitivitet på 94,2 % ved proksimal DVT og 63,5 % ved distal DVT. Spesifisitet oppgis til 93,8 % uavhengig trombens lokalisasjon.

#### **2.3.4.3. MR**

MR er den sikreste undersøkelsen ved mistanke om trombose i *bekkenvenner*. I en metaanalyse fra 2007 som inkluderte 14 studier oppgis det en sensitivitet på 93,9 % for proksimal DVT og på 62,1 % for distal DVT, spesifisitet var 94,8 % uavhengig trombens lokalisasjon. (17)

#### **2.4. Behandling og forebygging av DVT**

Antikoagulantia forhindrer utvikling av tromben, og minsker risikoen for residiv. Heparin (intravenøs antikoagulantia) endrer antitrombin molekylet på en slik måte at det akselererer antitrombinets hemmende virkning på koagulasjonskaskaden med omtrent 2000 til 3000 ganger. (18) Det finnes også lavmolekylært heparin (LMWH). Warfarin (oral antikoagulantia) er en vitamin K antagonist som hemmer dannelsen av vitamin K avhengige koagulasjonsfaktorer og koagulasjonshemmere.

Lokal kateterbasert trombolyse kan brukes ved proksimal DVT når sirkulasjonen er forstyrret. (19) Kirurgisk trombektomi kan utføres i tillegg til medikamentell antikoagulasjon.

Kompresjonsstrømpe brukes forebyggende for å minske risikoen for posttrombotisk syndrom.

Lengden på behandlingen avgjøres på grunnlag av en risikoanalyse, hvor en vurderer risiko for residiv opp mot risiko for behandlingskomplikasjoner, først og fremst blødning.

## **2.5. Komplikasjoner til DVT**

Lungeemboli skyldes at deler av den venøse tromben løsner (emboliserer), transporteres med venøst blod til høyre hjertehalvdel, passerer videre ut i lungekretsløpet, og her forhindrer gassutveksling. Lungeemboli står for hovedbidraget til mortalitet ved DVT. Pasienter med lungeemboli får akutt pustebesvær og hypoxemi.

Posttrombotisk syndrom er en tilstand hvor trombose etterfølges av kronisk venøs obstruksjon. Pasientene får permanent hevelse i symptomatisk underekstremitet, i tillegg til smerte, misfarget hud, varicer, eksem og ulcerasjoner.

## **3. Litteraturstudium**

### **3.1. Formål**

Et stort antall artikler som omhandler temaet *diagnostisering av DVT* er publisert i internasjonale tidsskrifter de siste årene. Vi ønsket å lage en systematisk oversikt over resultatene fra disse studiene, og spesielt vurdere verdien av kliniske funn, D-dimer og ultralyd, som alle er sentrale elementer i diagnostiseringen av DVT. Sentralt for oss var det å vurdere kriteriene for hvilke pasienter som skal henvises til ultralyd, ved symptomatologi som kan tyde på DVT. Ultralydundersøkelse av vener i lår og legg er en tidkrevende prosedyre, og det er derfor ønskelig med klarere retningslinjer for henvisning til radiologisk avdeling.

Det er faglig uenighet rundt rutineene for utredningen av pasienter med mistenkt DVT, og det varierer i stor grad hvilken praksis de ulike sykehus og allmennpraktikere følger. Dyp venetrombose rammer mange pasienter, og er en alvorlig tilstand som uten tilfredsstillende diagnostisering og behandling har høy morbiditet og mortalitet. (20) Sykdommen medfører store kostnader for både samfunnet og den enkelte pasient.

### **3.2. Materiale og metode**

Vi gjorde et elektronisk søk etter artikler i primærdatabasene Medline og Embase. Vi brukte følgende søkeord: dvt (MeSH heading) AND ultrasonography (MeSH heading) AND D-dimer (MeSH heading).

#### **Inklusjonskriterier**

Språk: Engelsk

Publikasjonsår: 1988-2007 (til og med uke 15)

Kjønn/alder: Alle

Type design: Kohortundersøkelser (prospektive undersøkelser), case-control (retrospektive undersøkelser) og randomiserte kliniske studier (RCT)

#### **Ekksklusjonskriterier**

Type design: Systematiske undersøkelser og metaanalyser

Studier med pasientgrunnlag under 100 pasienter

Ukjent forfatter (anonym)

Studier som vurderer effekten av behandling, som beskriver risikofaktorer eller som er epidemiologiske studier

Studier som kun omhandler hjerne-/ryggmargsskadde, kun postoperative pasienter, kun geriatriske pasienter eller kun hospitaliserte pasienter

Studier som kun vurderer diagnostisering av lungeemboli

Studier som kun omfatter venografi.

### **3.3. Resultat**

Vi identifiserte 214 artikler hvor i alt 15 studier oppfylte våre kriterier. (21-35)

Artikkel	Totalt antall pasienter (n)	DVT (n)	DVT (%)	D-dimer test	Sensitivitet (%)	Negativ prediktiv verdi (%)
Jennersjö et al	393	137	35	Tina-quant (latex)	81	83
Johanning et al	156	21	14	STAGO LIA (latex)	95	99
Lennox et al	200	46	23	SimpliRED (whole blood)	91,3	96,9
Maciej et al	114	11	9,6	SimpliRED (whole blood)	80	95
Anderson et al	1075	195	18,1	SimpliRED (whole blood)	82,6	94,8
Kaveh et al.	336	33	10	VIDAS (rapid ELISA)	93,9	98,6
Bates et al	556	56	10,1	MDA D-dimer	98,2	99,7
Walsh et al	194	39	20,1	VIDAS (rapid ELISA)		96
Kilroy et al	296	43	14,5	SimpliRED (whole blood)	63,4	92,2
Larsen et al	113	49	43	VIDAS (rapid ELISA)	90	85
Larsen et al	113	49	43	Auto Dimer	88	83
Larsen et al	113	49	43	Nycocard (rapid ELISA)	63	71
Perrier et al	918	211	23	Vidas (rapid ELISA)		99,3
Markus et al	343	83	20,8	SimpliRED (whole blood)	86,7	94, 2
Fünfsinn et al	106	47	44,3	VIDAS (rapid ELISA)	100	100
Fünfsinn et al	106	47	44,3	Auto Dimer (cut off 100 ng/ml)	97,9	96,3
Fünfsinn et al	106	47	44,3	Asserachrom (klassisk ELISA)	95,7	94,7
Fünfsinn et al	106	47	44,3	Tina-quant (latex)	97,9	97,1
Aguilar et al	105	47	44,8		97,9	94,4

Tabell 1. Diagnostiske egenskaper til D-dimer.

Tabell 2. Anvendelse av ulike fremgangsmåter for eksklusjon av DVT-diagnosen hos pasienter med mistenkt DVT.

Grunnlag for eksklusjon av dvt	artikkel	D-dimer test	totalt Antall pasienter (n) (antall pasienter med påvist DVT (N))	Antall pasienter med gitt eksklusjons grunnlag (n)	antall falsk negative <sup>1</sup> (N)
<b>Normal D-dimer alene</b>					
Normal D-dimer	Jennersjö et al	Tina-quant (latex)	393(137)	180	30 <sup>2</sup>
Normal D-dimer	Bradley et al	Nycocard D-dimer	138 (44)	50	1
Normal D-dimer	Walsh et al	VIDAS	88 <sup>3</sup> (18)	25	1
Normal D-dimer	Markus et al	SimpliRED (whole blood)	343(83)	191	11
Normal D-dimer	Johanning et al.	STAGO LIA (latex)	156 (22)	73	1
<b>Klinisk funn alene</b>					
Ikke asymmetrisk legghevelse over 2 cm	Johanning et al.	STAGO LIA (latex)	156 (22)	100	8
<b>Lav klinisk pretest sannsynlighet</b>					
Lav pretest sannsynlighet (Wells <sup>4</sup> )	Oudega et al		1295 (289)	507	61
Lav pretest sannsynlighet (Wells <sup>4</sup> )	Fünfsinn et al		92 <sup>5</sup> (40)	14	0
Lav pretest sannsynlighet (Wells <sup>4</sup> )	Kilroy et al	SimpliRED	296 (41)	187	12
Lav eller middels pretest sannsynlighet (Wells <sup>6</sup> )	Bates et al	MDA D-dimer	556 (56)	485	35
<b>Normal D-dimer test +</b>					

<sup>1</sup> Antall pasienter med DVT, men som ikke hadde blitt videre utredet (med ultralyd) eller behandlet dersom gitt eksklusjonsgrunnlag ble anvendt.

<sup>2</sup> 28 av 30 hadde distal DVT, 2 av 30 hadde proksimal

<sup>3</sup> Det ble tatt D-dimer hos 88 av de 194 pasientene.

<sup>4</sup> Lav pretest sannsynlighet: Wells score  $\leq 0$

<sup>5</sup> Av de 106 pasientene som var inkludert i studiet ble hos 92 pasienter gjort en fullstendig klinisk vurdering.

<sup>6</sup> Lav eller moderat pretest sannsynlighet: Wells score  $\leq 2$

<b>klinisk sannsynlighet</b>					
Lav pretest sannsynlighet (PTP <sup>7</sup> ) og normal D-dimer	Anderson et al	simpliRED (whole blood)	1075 (195)	316	3
Lav pretest sannsynlighet (Wells <sup>4</sup> ) og normal D-dimer	Oudega et al	VIDAS og Tinaquant	1295 (289)	222	5
Lav pretest sannsynlighet (Wells <sup>4</sup> ) og normal D-dimer	Kilroy et al	SimpliRED	296 (41)		1,5 % risiko for DVT
Lav pretest sannsynlighet (Wells <sup>4</sup> ) og normal D-dimer	Walsh et al	VIDAS (cut off 400 units)	88 <sup>1</sup> (18)	20	0
Lav pretest sannsynlighet (Wells <sup>4</sup> ) og normal D-dimer	Walsh et al	VIDAS (cut off 800 units)	88 <sup>1</sup> (18)	30	1
Lav pretest sannsynlighet (Wells <sup>4</sup> ) og normal D-dimer	Kaveh et al	VIDAS (rapid ELISA)	336 (33)	60	0
Lav pretest sannsynlighet (RAS <sup>8</sup> ) og normal D-dimer	Lennox et al.	simpliRED (whole blood)	200 (46)	77	1
Lav eller moderat pretest sannsynlighet (RAS <sup>8</sup> ) og normal D-dimer	Lennox et al	simpliRED (whole blood)	200 (46)	123	4
Lav eller moderat pretest sannsynlighet (Wells <sup>6</sup> ) og normal D-dimer	Bates et al	MDA D-dimer	556 (56)	283	1
Moderat pretest sannsynlighet (Wells <sup>9</sup> ) og normal D-dimer	Kaveh et al	VIDAS (rapid ELISA)	336 (33)	67	2
Høy pretest sannsynlighet (Wells <sup>10</sup> ) og normal D-dimer	Bates et al	MDA D-dimer	556 (56)	20	0
	Aguilar et al		105 (47)		

### 3.4. Diskusjon

<sup>7</sup> PTP = pretest probability = wells score

<sup>8</sup> RAS = risk assessment score

<sup>9</sup> Moderat pretest sannsynlighet: Wells score 1-2

<sup>10</sup> Høy pretest sannsynlighet: Wells score > 2



Av tabell 1 ser vi at den eneste studien som har undersøkt testegenskapene til Stago LIA, som er den D-dimer testen som brukes på UNN, fant at sensitiviteten var 95 % og den negative prediktive verdien var 99 %. Generelt har de fleste studiene vist at de ulike D-dimer testene har relativt høy sensitivitet og negativ prediktiv verdi. Dette betyr at få pasienter med DVT har normal D-dimer. Samtidig ser vi at studiene viser sprikende resultater. Sensitivitet varierer fra 63 % til 100 %, mens negativ prediktiv verdi varierer fra 71 % til 100 %. Det er for øvrig stor variasjon både i antall pasienter inkludert i de ulike studiene og i prevalens av DVT, noe som kan gjøre resultatene usikre.

Ut fra tallene i tabell 2 ser vi at man med relativt stor sikkerhet kan ekskludere diagnosen DVT hos pasienter med lav klinisk pretest sannsynlighet og normal D-dimer. Dette kan gjøres uten man "mister" mange pasienter med DVT. I tillegg er det vist at de fleste pasientene med falsk negativ D-dimer har små/distale/gamle tromber, og resultatet får derfor ikke så store konsekvenser for pasienten, ettersom man ofte ikke vil behandle denne typen tromber. (21) Det er for øvrig ingen enhetlig konsensus på dette, og noen studier har vist at pasienter med distal DVT har økt risiko for seinere proksimal DVT og LE. (21)

Ved å ekskludere diagnosen DVT hos pasienter med lav pretest sannsynlighet og normal D-dimer kan man redusere antall ultralydundersøkelse betydelig. Dette vil være ressursbesparende, både når det gjelder kostnader og tidsbruk. I de forskjellige studiene er det vist at antall ultralydundersøkelser kan reduseres med mellom 18 % og 30 %. (22-26)

Dersom man "legger sammen" resultatene fra de ulike studiene som har vurdert følgene av å ekskludere DVT på grunnlag av lav pretest sannsynlighet (etter Wells score) og normal D-dimer, finner vi at totalt 3378 pasienter med mistenkt DVT er undersøkt. 10 av pasientene med DVT ville man "mistet" ved å bruke dette som eksklusjonskriterium, noe som tilsvarer 0,3 % av pasientene med mistenkt DVT. Disse tallene for øvrig usikre fordi ikke alle de inkluderte studiene brukte samme eksklusjonskriterier, fremgangsmåte eller type D-dimer test.

Unødvendige ultralydundersøkelser medfører store kostnader. I ulike studier er det oppgitt at en ultralydundersøkelse koster mellom 150 og 200 US \$ og tar omtrent 30 minutter å utføre. Med tanke på at en D-dimer test (Stago-LIA) tatt på UNN har en kostnad på 27 kr og analyseres på omtrent 15 minutter, kan trolig store ressurser spares inn dersom pasienter med

lav pretest sannsynlighet for DVT og normal D-dimer ikke blir undersøkt videre med ultralyd. Dette forutsetter at det tas D-dimer hos alle pasienter med mistenkt DVT, dersom det ikke er en særlig grunn til at dette er uhensiktsmessig. Hvis man antar at en ultralydundersøkelse koster 150 US \$, og man kan redusere antall undersøkelser med 25 %, vil man per 100 pasienter spare 3750 US \$. Med dagens valutakurs tilsvarer dette om lag 23 000 kroner. I 2005/2006 ble det ved UNN gjort omtrent 500 ultralydundersøkelser per år, noe som innebærer en potensiell besparelse på 115 000 kroner.

Man kan si at ettersom kompresjonsultralyd er dyrt, krever trent personell og ikke er sensitivt for distal DVT, bør antallet unødvendige undersøkelser minimeres. (36) Ved å ekskludere DVT hos pasienter med lav pretest sannsynlighet og normal D-dimer kan de radiologiske ressursene brukes på pasientene med moderat eller høy pretest sannsynlighet. Med denne fremgangsmåten vil man kun "miste" et fåtall pasienter med DVT, hvor de fleste vil ha små og distale tromber.

#### **4. Journalstudium**

##### **4.1. Formål**

Det blir henvist et stort antall pasienter til radiologisk avdeling med spørsmål om DVT. Det er gjort mange studier som støtter bruken av Wells score og D-dimer før pasienten henvises til ultralyd. Dersom disse to testene blir gjort rutinemessig kan trolig antall henvisninger til radiologisk avdeling reduseres betydelig, uten at man "mister" pasienter med DVT.

Vi ville undersøke hvor mange pasienter som blir henvist til radiologisk avdeling ved UNN, og hvor mange av de henviste pasienter som får diagnosen DVT. Samt se på hvilken måte andre faktorer spiller inn på fordelingen av positive og negative resultater, for eksempel kjønn, D-dimer resultat og komorbiditet. I tillegg ville vi se på om eventuelle andre diagnoser innvirker på om D-dimer blir tatt før henvisning til radiologisk undersøkelse.

Ultralyd er førstevalg ved radiologisk undersøkelse ved mistanke om DVT, men fortsatt henvises enkelte pasienter til venografi. Vi ville se på hvor mange pasienter dette utgjør og hva bakgrunnen for disse henvisningene er.

## 4.2. Material og metode

Vi gjorde en retrospektiv undersøkelse med gjennomgang av røntgenbeskrivelsen til alle ultralydundersøkelsene med spørsmål om DVT. Vi inkluderte alle pasienter, også der hvor kun proksimale vener ble undersøkt.

Vi brukte journalsøk i DIPS og TRIS 2000 (røntgen journalsystem) som metode for å hente ut data, og bildeprogrammet IMPAX for å se på ultralydbildene. I TRIS 2000 søkte vi på de radiologiske kodene ULEXI, ULCR, ULCX, ULFE, ULGE, ULVEXI, RGVEXI, RGEXI i perioden januar 2005 til og med juni 2006. Dette er de mest brukte kodene etter norsk radiologisk kodesystem for undersøkelse av vener underekstremitet. Vi kan ikke utelukke at det er lagret undersøkelser under andre koder enn disse, men dette må betraktes som ”feilkoding”.

### Vi registrerte følgende variabler:

- Undersøkelsesdato
- Kjønn
- Personnummer
- Resultat av den radiologisk undersøkelsen
- D-dimer. Vi skilte mellom positivt testresultat ( $> 0,5$  ug), negativt testresultat ( $\leq 0,5$  ug) og D-dimer ikke tatt
- Kliniske symptomer/funn (der dette var beskrevet i henvisningen)
- Annen diagnose med relevans for diagnostiseringen av DVT
- Ved venografi undersøkte vi om det initialt var blitt gjort ultralyd

Vi har presentert vårt journalmateriale i diagrammene under. Tallene som er bakgrunn for diagrammene finnes i tabeller som vedlegg.

## 4.3. Resultat.

Ved å søke på nevnte radiologiske koder fant vi 767 beskrevne ultralydundersøkelser og 72 venografiundersøkelser. Til sammen utgjorde dette et pasientgrunnlag på 839 pasienter henvist til radiologisk avdeling ved UNN med mistanke om DVT i perioden januar 2005 til og med juni 2006. Av pasientene som ble undersøkt med ultralyd fikk kun 20 % diagnosen DVT, mens 22 % av pasientene undersøkt med venografi fikk diagnosen DVT. Henholdsvis 1 % og

3 % av undersøkelsene var ikke konklusive. Det siste tallet er usikkert på grunn av det lave antall pasienter som er undersøkt med venografi. En årsak til at andelen ikke konklusive undersøkelser er større ved venografi enn ved ultralyd kan være at pasientene som undersøkes med venografi er en selektert gruppe, hvor diagnosen har vært vanskelig å stille med ultralyd, eller hvor pasientene har hatt større komorbiditet eller usikker symptomatologi. (figur 1.1 og figur 1.2)

De fleste venografiundersøkelsene (62 av totalt 72) ble gjort etter ikke konklusiv ultralydundersøkelse. En av årsakene til videre undersøkelse med venografi var dårlig innsyn på grunn av adipositas. 10 av de 72 pasientene ble undersøkt direkte med venografi. Årsakene var faktor V Leiden (APC resistens), varicer, staseeksem, erysipelas, traume og cancer. Ved enkelte av undersøkelsene var formålet med venografiundersøkelsen kontroll etter kateterbasert trombolysse og posttrombotisk syndrom.

Antall ultralydundersøkelser varierte noe med måned/årstid. Flest undersøkelser ble gjort i august 2005 (56 undersøkelser), men færrest undersøkelser ble gjort i januar 2006 (30 undersøkelser). Dermed ble det gjort 87 % flere undersøkelser i august 2005 enn januar 2006. (figur 2.1 og figur 2.2)

52 % av de som fikk diagnosen DVT etter venografi/ultralyd var menn, mens 48 % var kvinner. Vi fant at fordelingen mellom kjønnene med hensyn på positivt testresultat var omtrent lik. (figur 3)

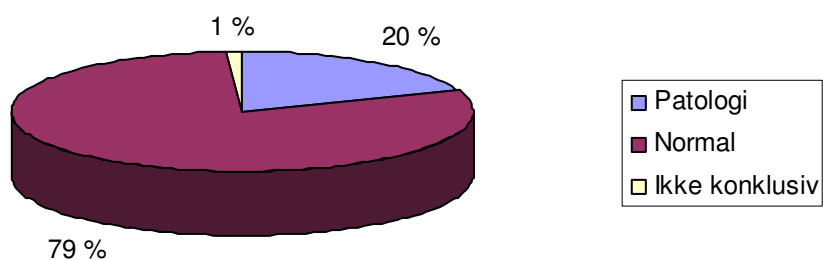
Av pasientene som ble undersøkt med ultralyd hadde 394 (51,4 %) positiv D-dimer, 110 (14,3 %) hadde normal D-dimer og hos 262 (34,2 %) var det ikke tatt D-dimer. Av pasientene med positiv D-dimer hadde 28,4 % diagnosen DVT, mens 71,1 % hadde ikke DVT. Av pasientene med normal D-dimer hadde 10 % diagnosen DVT, mens 89,1 % ikke hadde DVT. (figur 4.1)

Av pasientene som ble undersøkt med venografi hadde 42 (58,3 %) positiv D-dimer, 7 (9,7 %) hadde negativ D-dimer og hos 23 (31,9 %) var det ikke tatt D-dimer.

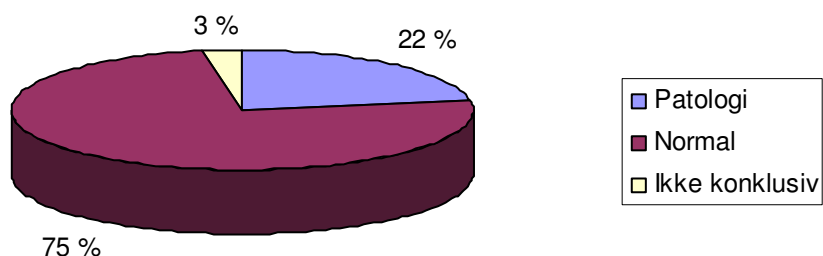
Av pasientene med positiv D-dimer hadde 33,3 % diagnosen DVT, mens 64,3 % hadde ikke DVT. Av pasientene med negativ D-dimer hadde 0 % DVT, mens 100 % hadde ikke DVT. (Figur 4.2)

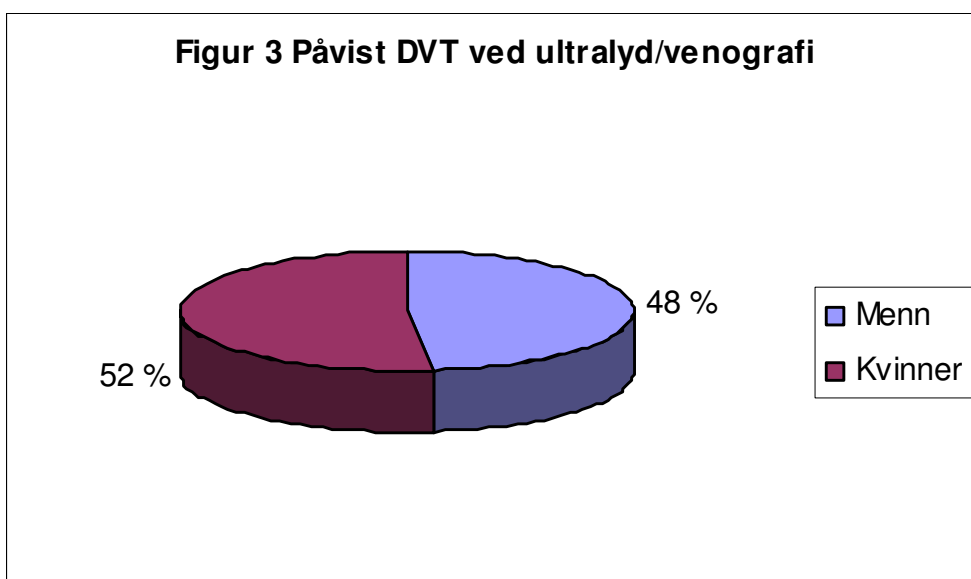
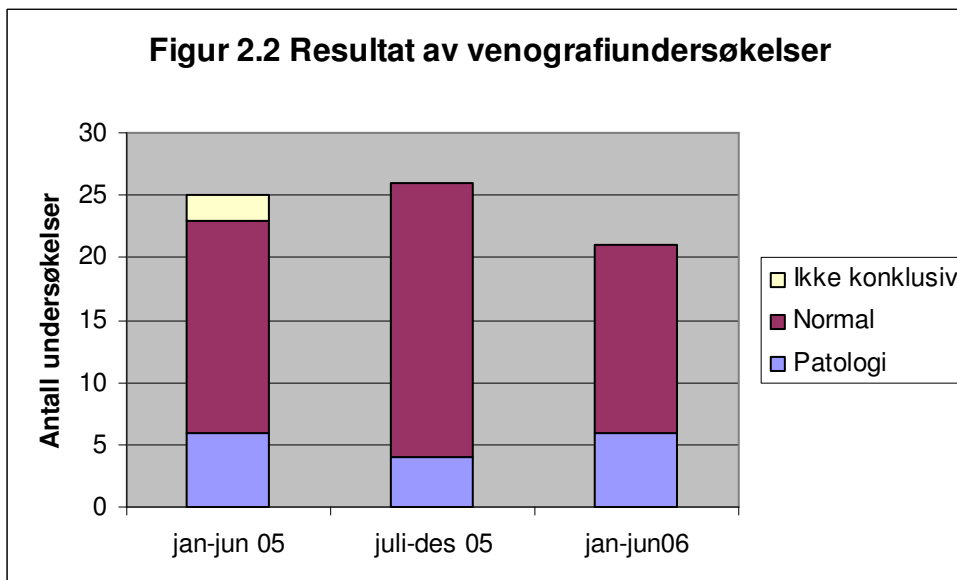
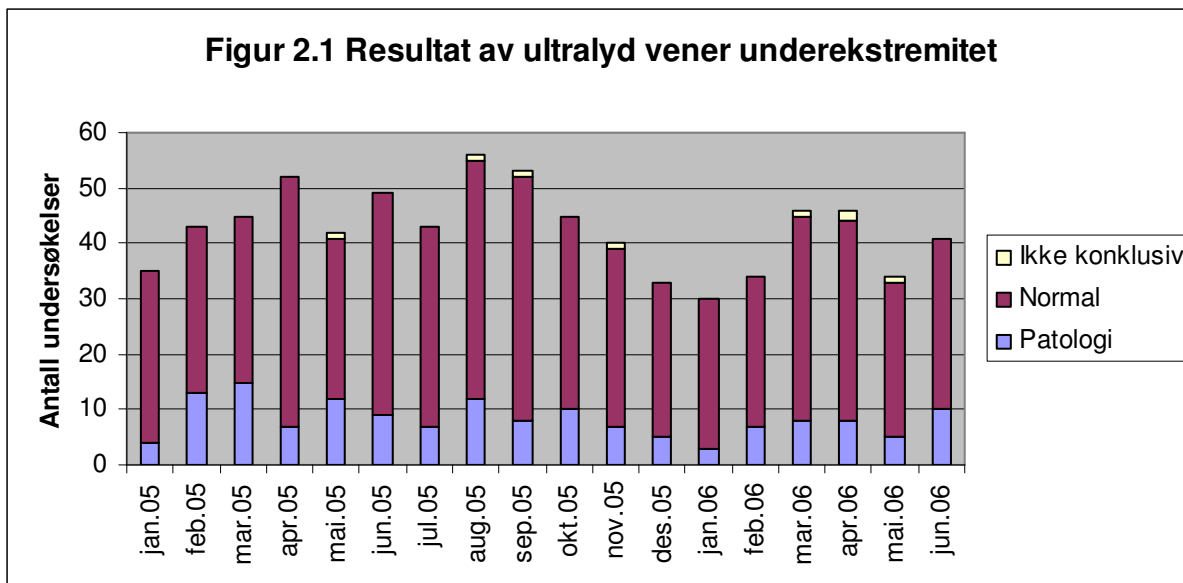
Hos 34 % av pasientene ble det ikke målt D-dimer før henvisning til ultralyd/venografi. Vi undersøkte hva som var begrunnelsen for dette. Vi fant at i 24 % av tilfellene hadde pasientene malign sykdom og i 16 % tilfellene hadde pasientene nylig gjennomgått kirurgi eller hatt fraktur(er). D-dimer undersøkelse ville hatt liten diagnostisk verdi i disse tilfellene, fordi disse i stor grad gir forhøyet D-dimer uavhengig av om pasienten har DVT. I 1 % av tilfellene hadde pasienten fått påvist LE som i seg selv gir forhøyet D-dimer. I 59 % av tilfellene fant vi ingen åpenbar grunn til at D-dimer ble sløyfet, og det ble heller ikke gitt noen begrunnelse i henvisningen. (Figur 4.3 og figur 4.4).

**Figur 1.1 Resultat av ultralyd vener underkstremitet**

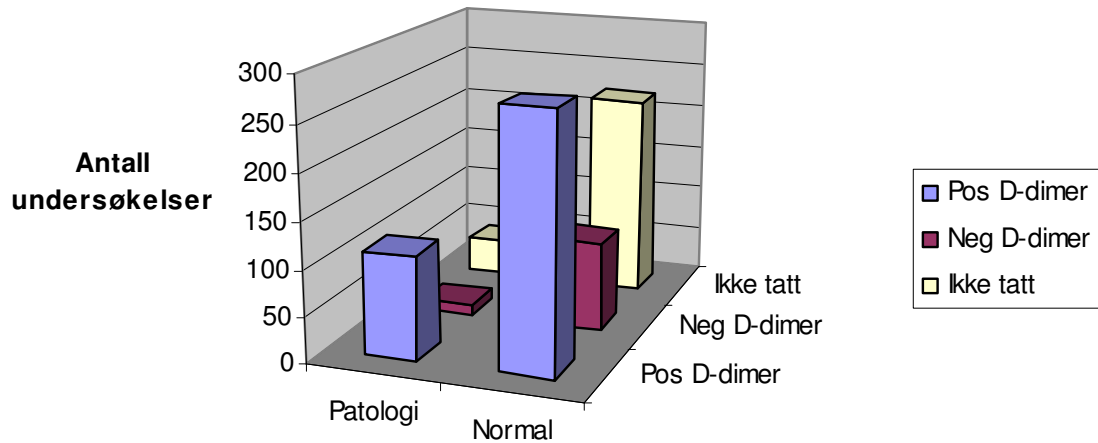


**Figur 1.2 Resultat av venografiundersøkelser**

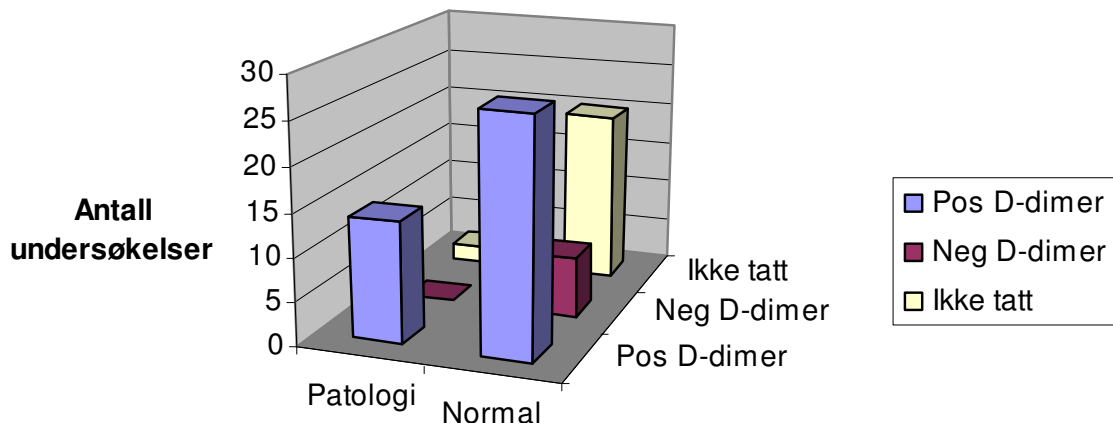




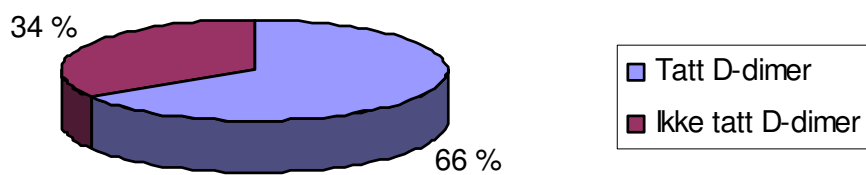
**Figur 4.1 Ultralyd januar 05 - juni 06**

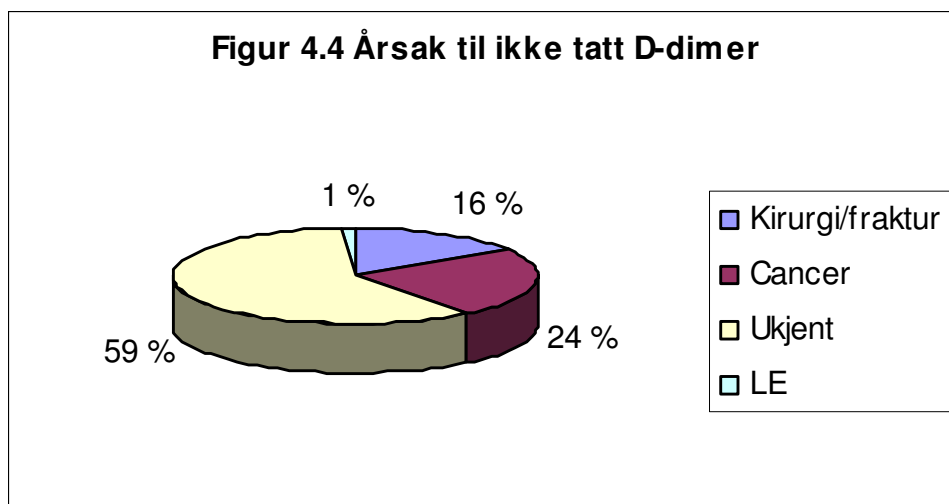


**Figur 4.2 Venografi januar 05 - juni 06**



**Figur 4.3 Andel av henviste pasienter hvor det er undersøkt/ikke er undersøkt D-dimer**





#### 4.4. Diskusjon

Det ble i 2005/2006 henvist omtrent 550 pasienter per år til radiologisk avdeling ved UNN. Dette innebærer en økning på 35 % fra 2002/2003, da det ble henvist omtrent 400 pasienter per år. (37) Det virkelige antall henviste pasienter fra perioden 2002/2003 kan ha vært høyere, fordi det i denne undersøkelse kun ble søkt under kodene ULVEXI, ULEXI og RGVEXI, mens vi i vår undersøkelse fra perioden 2005/2006 søkte på kodene ULCR, ULCX, ULFE, ULGE og RGEXI i tillegg. Men hele økningen på 35 % kan ikke forklares av denne feilkilden alene, og tyder på en reell økning i antall henvisninger fra 2002/2003 til 2005/2006.

I følge våre tall fører kun hver femte henvisning til en DVT diagnose. I tillegg ser vi at mange av henvisningene er mangelfulle med tanke på informasjon om pasientens symptomer og hvilke undersøkelser som er gjort. Dessuten var det hos 34 % av pasientene ikke målt D-dimer i forkant av den radiologiske undersøkelsen, og i hele 59 % av disse henvisningen ble ikke dette valget begrunnet. Ut fra disse poengene kan man slutte at mange av de radiologiske undersøkelsene kunne eller burde vært unngått.

Antallet overflødige undersøkelser kan trolig reduseres ved at alle pasienter blir undersøkt systematisk, for eksempel etter mal av Wells score, for å kartlegge pretest sannsynlighet for DVT. Dessuten vil flere unødvendige radiologiske undersøkelser bli unngått ved at det tas D-dimer av alle pasienter før henvisning. Unntaket er pasienter som med høy sannsynlighet vil ha økt D-dimer uavhengig av om de har DVT eller ikke, for eksempel gjelder dette pasienter med malign sykdom, postoperative pasienter og pasienter med frakturer. Som vi har fastslått



har D-dimer høy sensitivitet, slik at pasienter med lav klinisk pretest sannsynlighet **og** negativ D-dimer ikke bør henvises til ultralyd. (38)

Til slutt vil vi påpeke årstidsvariasjonene vi fant, med en topp på sommer/tidlig høst. Dette kan muligens forklares av innrykket av turister til Tromsø/Nord-Norge på sommeren. Vi fant flere henvisninger hvor eldre turister som var passasjerer på Hurtigruta oppsøkte legevakta med symptomer på DVT. Generelt reiser trolig befolkningen mer med fly på sommeren, og lange flyreiser er en risikofaktor for DVT. (39) Dette kan trolig gi økt prevalens av DVT på sommeren.

## 5. Konklusjon

VTE rammer 1 av 1000 nordmenn per år (40), noe som tilsvarer om lag 5000 pasienter. Insidensen er sterkt avhengig av alder, og varierer fra 1 av 10 000 hos de under 30 år til 5 av 1000 hos de over 80 år. (41) Etersom kun 20-30 % av pasientene med mistenkt DVT får diagnosen, vil omtrent 25 000 pasienter hvert år gjennomgå utredning. Ved å redusere antall unødvendige henvisninger til ultralyd kan betydelige ressurser spares.

Ut fra vårt litteratur- og journalstudium mener vi at en fornuftig strategi for utredning av pasienter med symptomer på DVT vil være å gjøre en systematisk klinisk vurdering av alle pasienter, etterfulgt av en D-dimer test. Resultatene av disse to undersøkelsene bør være grunnlag for om pasienten skal henvises til radiologisk undersøkelse, først og fremst ultralyd. I de fleste studier finner man at D-dimer ikke kan brukes alene som et utelukkelseskriterium for DVT. Men i kombinasjon med klinisk vurdering er D-dimer nyttig for å kunne utelukke diagnosen DVT, og dermed redusere unødvendig bruk av radiologisk utredning og antikoagulasjonsbehandling. (38)

Derfor er vårt forslag til nye retningslinjer at klinisk pretest sannsynlighet beregnes ved hjelp av Wells score, og at pasienter med lav pretest sannsynlighet og normal D-dimer ikke bør henvises til radiologisk avdeling. Pasienter med høy pretest sannsynlighet bør henvises til ultralyd på tross av normal D-dimer, på grunn av at D-dimer har en sensitivitet som er *under* 100 %.

## 6. Referanser

1. Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. *Thromb Hemost* 2000;26:631-41.
2. Hanse JB, medisinsk avdeling UNN. Forelesning: Hemostasemekanismen.
3. Stokke O (red.). *Klinisk biokjemi og fysiologi*. 2.utg, 1.opplag. Oslo: Gyldendal, 2000:31.
4. Norgren (red.). *Vensjukdomar*, 1. utgave, Studentlitteratur, 2004:209
5. McPhee et al. *Patophysiology of Disease*, 4. utgave. McGraw-Hill companies, 2003:138.
6. Kumar/Clark. *Clinical medicine*, 6. utgave, Elsevier Saunders, 2005:477.
7. Wells P. Advances in the Diagnosis of Venous Thromboembolism. *J. Thrombolysis* 2006; 21(1), 31-40.
8. Goodacre S et al. Metaanalysis: The Value of Clinical Assessment in the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. *Annals of Internal Medicine* Vol. 143, Iss. 2; pg 129, 2005.
9. Landbakk B. *Klinisk kjemisk avdeling*, UNN.
10. Heim SW, Schectman JM, Siadaty MS, Philbrick JT. D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. *ACP J Club*. 2004 Nov-Dec;141(3):76.
11. Heit Ja, Minor TA, Andrews JC, Larson DR et al. Determinats of plasma fibrin d-dimer sensitivity for acute pulmonary embolism as defined by pulmonary angiography. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:235-40.
12. Lip GY, Lip PL et al. Fibrin D-dimer and  $\beta$ -thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation* 1996;94:425-31.
13. Righini M, Goehring C, Bounameaux H et al. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am L Med* 2000;109:357-61.
14. Amin MA, Khan MZ, Khan MA, Tariq NA. Diagnosis of deep vein thrombosis in the leg by using colour coded duplex ultrasonography. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2001;13(3):22-3.
15. Labropoulos N, Leon M, Kalodiki E, al Kutoubi A, Chan P, Nicolaidis AN. Colour flow duplex scanning in suspected acute deep vein thrombosis; experience with routine use. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1995 Jan;9(1):49-52.
16. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005;Oct 3;5:6.

17. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, van Beek EJ. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2007;17(1):175-81.
18. Stokke O (red.). *Klinisk biokjemi og fysiologi*. 2.utg, 1.opplag. Oslo: Gyldendal, 2000:23-36.
19. Hanse JB, medisinsk avdeling UNN. Forelesning: venøs tromboembolisme (VTE) – utredning, diagnostikk og behandling.
20. Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. *Thromb Hemost* 2000;26:631-41.
21. Jennersjö CM, Fagerberg IH, Karlander SG, Lindahl TL. Normal D-dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thrombosis. *Blood coagulation and fibrinolysis*.2005;16:517-523.
22. Johanning JM, Franklin DP, Thomas DD, Elmore JR. D-dimer and calf circumference in the evaluation of outpatient deep venous thrombosis. *J Vasc surg*.2002;36:877-80
23. Lennox AF., Delis KT, Serunkuma S, Zarka ZA, Daskalopoulou SE, Nicolaides AN. Combination of a clinical risk assessment score and rapid whole blood D-dimer testing in the diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic patients. *J Vasc Surg*.1999;30:794-804.
24. Dryjski M, O'Brien-Irr MS, Harris LM, Hassett J, Janicke D. Evaluation of a screening protocol to exclude the diagnosis of deep venous thrombosis among emergency department patients. *J Vasc Surg* 2001; 34:1010-5.
25. Anderson D.R, Kovacs M.J, Kovacs I.S, Mitchell M et al. Combined use of clinical assessment and D-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis. *J of thrombosis and haemostasis*. 2002;1:645-651.
26. Ilkhanipour K, Wolfson AB, Walker H, Cillo J, Rolniak S, Cockley P, \*Mooradian D, Kaplan S. Combining clinical risk with D-dimer testing to rule out deep vein thrombosis. *The Journal of Emergency Medicine*. 2004; 27,3:233-239.
27. Oudega R, Hoes AW, Moons K. The Wells Rule Does Not Adequately Rule Out Deep Venous Thrombosis in Primary Care Patients. *Ann Intern Med*. 2005;143:100-107.
28. Bates SM, Kearon C, Crowther M, Linkins L et al. A Diagnostic Strategy Involving a Quantitative Latex D-dimer Assay Reliably Excludes Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med*. 2003;138:787-794.

29. Fünfsinn N, Caliezi C, Dermarmels Biasutti F et al. Rapid D-dimer testing and pre-test clinical probability in the exclusion of deep venous thrombosis in symptomatic outpatients. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2001, 12:165-170.
30. Walsh K, Kelaher N, Long K, Cervi P. An algorithm for the investigation and management of patients with suspected deep venous thrombosis at a district general hospital. *Postgrad Med J* 2002;78:742-745.
31. Kilroy DA, Ireland S, Reid P, Goodacre S, Morris F. Emergency department investigation of deep vein thrombosis. *Emerg. Med. J.* 2003;20:29-32.
32. Larsen TB, Stoffersen E, Christensen CS, Laursen B. validity of D-dimer tests in the diagnosis of deep vein thrombosis: a prospective comparative study of three quantitative assays. *Journal of Internal Medicine* 2002; 252: 36-40.
33. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, Moerloose P et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *The Lancet*; 1999;353,9148;ProQuest Medical Library, pg190.
34. Aschwanden M, Labs KH, Jeaneret CJ, Gehrige A, Jaeger KA. The value of rapid D-dimer testing combined with structured clinical evaluation for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.*1999; 30:929-35.
35. Aguilar C, del Villar V. Combined D-dimer and clinical probability are useful for exclusion of recurrent deep venous thrombosis. *American Journal of Hematology.* 2007,82(1): 41-4.
36. Kearon C et al. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiatives. *Ann Intern Med.* 1998;128:663-77.
37. Jenssen IL, Esaiassen E. Utredning og diagnostikk av dyp venetrombose ved Universitetssykehuset i Nord Norge. 5 års oppgave Tromsø, 2006; 17.
38. Wells PS, Anderson DR et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-8.
39. Scurr JH, Machin SJ, Mailey KS et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomized trial. *Lancet* 2001;357(9267):1485-9.
40. Hansen JB, Brækkan S, Grimsgaard S. Tromboseprofylakse hos pasienter på indremedisinsk sengepost. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2007; 127: 1177-80.
41. White. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003;107 (23 suppl 1): 14-8.

## 7. Vedlegg

### 7.1. Tabeller

Tabell 1. Oppsummering over resultatet av ultralydundersøkelsene ved UNN i perioden januar 2005 til og med juni 2006.

		<b>Patologi</b>	<b>Normal</b>	<b>Ikke konklusiv</b>	<b>Sum antall undersøkelser</b>
<b>Ultralyd</b>	jan.05	4	31		
	feb.05	13	30		
	mar.05	15	30		
	apr.05	7	45		
	mai.05	12	29	1	
	jun.05	9	40		
	jul.05	7	36		
	aug.05	12	43	1	
	sep.05	8	44	1	
	okt.05	10	35		
	nov.05	7	32	1	
	des.05	5	28		
	jan.06	3	27		
	feb.06	7	27		
	mar.06	8	37	1	
	apr.06	8	36	2	
	mai.06	5	28	1	
	jun.06	10	31		
	<b>jan 05 - juni 06</b>	<b>150</b>	<b>609</b>	<b>8</b>	<b>767</b>

Tabell 2. Oppsummering av resultatet av røntgenundersøkelsene ved UNN i perioden januar 2005 til og med juni 2006.

		<b>Patologi</b>	<b>Normal</b>	<b>Ikke konklusiv</b>	<b>Sum antall undersøkelser</b>
<b>Venografi</b>	jan-jun 05	6	17	2	
	juli-des 05	4	22		
	jan-jun06	6	15		
	<b>jan 05 - juni 06</b>	<b>16</b>	<b>54</b>	<b>2</b>	<b>72</b>

Tabell 3. Oversikt over d-dimer resultat i forhold til ultralyd resultat januar 2005 til og med desember 2005.

		<b>Ultralyd 2005</b>		
		Patologi	Normal	Ikke konklusiv
<b>D-dimer</b>	positiv	83	201	3
	Negativ	10	68	0
	Ikke tatt	29	141	1

Tabell 4. Oversikt over D-dimer resultat i forhold til ultralyd resultat januar 2006 til og med juni 2006.

		<b>Ultralyd 2006</b>		
		Patologi	Normal	Ikke konklusiv
<b>D-dimer</b>	Positiv	29	75	3
	Negativ	1	30	1
	Ikke tatt	11	80	0

Tabell 5. Oversikt over d-dimer resultat i forhold til ultralyd resultat januar 2005 til og med juni 2006.

		<b>Ultralyd januar 2005 - juni 2006</b>		
		Patologi	Normal	Ikke konklusiv
<b>D-dimer</b>	positiv	112	276	6
	Negativ	11	98	1
	Ikke tatt	40	221	1

Tabell 6. Oversikt over d-dimer resultat i forhold til røntgen resultat januar 2005 til og med desember 2005.

		<b>Venografi 2005</b>		
		Patologi	Normal	Ikke konklusiv
<b>D-dimer</b>	Positiv	10	22	1
	Negativ	0	5	0
	Ikke tatt	0	12	1

Tabell 7. Oversikt over D-dimer resultat i forhold til røntgen resultat januar 2006 til og med juni 2006.

		<b>Venografi 2006</b>		
		Patologi	Normal	Ikke konklusiv
<b>D-dimer</b>	Positiv	4	5	0
	Negativ	0	2	0
	Ikke tatt	2	8	0

Tabell 8. Oversikt over D-dimer resultat i forhold til røntgen resultat januar 2005 til og med juni 2006.

		<b>Venografi januar 2005 - juni 2006</b>		
		Patologi	Normal	Ikke konklusiv
<b>D-dimer</b>	Positiv	14	27	1
	Negativ	0	7	0
	Ikke tatt	2	20	1

Tabell 9. Oversikt over hvor stor andel av henviste pasienter til radiologisk avdeling hvor det er blitt tatt D-dimer.

	Tatt D-dimer	Ikke tatt D-dimer	Totalt
Antall henvisninger	553	285	838

Tabell 10. Oversikt over diagnoser til de pasientene hvor det ikke ble tatt D-dimer.

<b>Ikke tatt D-dimer</b>			
Kirurgi/fraktur	Cancer	Ukjent	Lungeemboli
45	68	169	3

Tabell 11. Fordelingen mellom kjønn hos de med positiv undersøkelse

	<b>Menn</b>	<b>Kvinner</b>
<b>Patologi</b>	80	86

## 7.2. Radiologiske koder

ULEXI = ultralyd ekstremitet

ULCR = ultralyd crus

ULCX = ultralyd

ULFE = ultralyd femur

ULGE = ultralyd

ULVEXI = ultralyd vener ekstremitet

RGVEXI = røntgen vener ekstremitet

RGEXI = røntgen ekstremitet