

# Knappast djup ventrombos vid normal D-dimer

Träffsäker metod minskar behovet av benflebografi, visar retrospektiv studie



**ROZH NOEL**, leg läkare, Gastrocentrum kirurgi  
roz.h.noel@karolinska.se

**PETER ASPELIN**, professor

**TORKEL B BRISMAR**, docent; de båda sistnämnda röntgenklini-

ken; samtliga Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, samt institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik (CLINTEC), Karolinska institutet, Stockholm

Djup ventrombos är ett allvarligt tillstånd, som obehandlat kan leda till döden genom lungembolism. De kliniska manifestationerna varierar markant; enbart klinisk bedömning av misstänkt djup ventrombos är därför otillräcklig och kompletterande diagnostiska test krävs [1-3]. Benflebografi har länge varit etablerad metod för diagnostik av ventrombos. Antalet flebografier bör dock begränsas på grund av invasivitet, strålrisk, relativt hög kostnad och risker förenade med intravenösa kontrastmedel. Speciell hänsyn måste också tas till patienter med nedsatt njurfunktion – en relativ kontraindikation.

Kompressionsultraljud har därför introducerats som alternativ diagnostisk metod [1, 4]. Metoden innebär mindre risker för patienten men tar längre tid att utföra om hela benet undersöks och är svårare att eftergranska. Kompressionsultraljud kan begränsas till två mätpunkter (ljumske och knäveck), men om D-dimernivån är förhöjd måste upprepat kompressionsultraljud utföras efter cirka en vecka för att erhålla med flebografi jämförbar sensitivitet och specificitet [5].

Mätning av D-dimer i blod är en icke-invasiv metod att utreda misstänkt djup ventrombos. Det finns ett flertal kommersiella D-dimertest tillgängliga, vilka skiljer sig i sensitivitet och specificitet [3]. D-dimer frisätts vid ökad fibrinolytisk aktivitet, exempelvis vid djup ventrombos. Normalt förekommer små mängder D-dimer (<0,25 mg/l) hos friska individer [2, 6]. Hos äldre individer är D-dimernivån ofta förhöjd på grund av ökad fibrinolytisk aktivitet vid stigande ålder. En D-dimernivå överstigande 0,25 mg/l anses dock patologisk även för äldre [3].

D-dimer har en halveringstid på cirka 8 timmar [7] och normaliseras normalt ca 2 veckor efter en djup ventrombos, men nivån kan kvarstå förhöjd under längre tid. Förhöjda D-dimerhalter förekommer även efter kirurgi, vid infektioner, cancer och graviditet [6, 8], varför analysmetoden är av störst värde hos polikliniska patienter. Kombinationen av låg klinisk sannolikhet och normalt D-dimervärde hos poliklinisk patient talar emot förekomst av djup ventrombos och lungemboli [9-11].

Avsikten med denna retrospektiva studie är att klarlägga hur ofta djup ventrombos föreligger vid normal D-dimernivå hos polikliniska patienter som genomgått flebografi.

## MATERIAL

Patienter som under 2007 sökt eller remitterats till akutmot-

tagningen vid Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, med kliniskt misstänkt djup ventrombos i nedre extremitet och som remitterats till röntgenkliniken för akut benflebografi studerades.

## METOD

Kliniska bedömning med anamnes och status utfördes på akutmottagningen. Eftersom någon standardmetod för klinisk utvärdering, tex Wells' poängskala, inte fanns implementerad, var det inte möjligt att retrospektivt analysera den kliniska bedömningens sensitivitet och specificitet. D-dimeranalys utfördes vid Karolinska universitetssjukhusets laboratorium enligt latexagglutination med Tina-quant-teknik, vilken har hög sensitivitet och intermediär specificitet [3, 12]. Aktuell D-dimernivå för samtliga patienter och provtagningstid i förhållande till utförd flebografi noterades.

Benflebografi utfördes enligt standardiserad metod, med patienten i stående eller halvstående position. Enligt klinisk rutin applicerades venstas ovan ankeln, och kontrastmedel injicerades via perifer venkateter på fotryggen under genomlysning. Bildtagning utfördes med tre projektioner av vaden, två på knät och en upp till konfluensen av vena iliaca med vena cava inferior eller i vissa fall upp till vena iliaca externa. Undersökningen utfördes som regel av en ST-läkare och godkändes samt dubbelgranskades av en specialist i radiologi. Mer undantagsvis utfördes och slutsignerades undersökningen direkt av en specialistkompetent radiolog.

I samband med denna retrospektiva studie har lokaliseringen av eventuell tromb i underbenets vener, vena poplitea, vena femoralis och/eller vena iliaca externa eftergranskats. Tecken på färsk djup ventrombos definierades som förekomst av kontrastomfluten tromb, avsaknad av kärl och/eller förekomst av kollaterala vener. Icke-kontrastmedelsfyllda vena tibialis anterior bedömdes som normalfynd, eftersom detta kärl kan vara svårt att kontrastmedelsfylla även om tromb inte föreligger. Skillnaden mellan män och kvinnor i förekomst av djup ventrombos diagnostiserad med flebografi testades med Fischers exakta sannolikhetstest.

## RESULTAT

Totalt under 2007 registrerades 732 akuta benflebografier i röntgeninformationssystem (RIS) vid Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge. Den vanligast förekommande åldersgruppen var 60-69 år. Totalt 178 flebografier utfördes på inläggande patienter, och i 14 fall gick det inte att utföra undersökningen på grund av nedsatt njurfunktion, svårigheter att sätta perifer venkateter eller av tekniska skäl. Av det inkluderade materialet på 540 patienter var 287 kvinnor (53 procent) och 253 män (47 procent). Djup ventrombos kunde uteslutas hos 445 individer (82 procent), medan färsk djup ventrombos påvisades hos 81 patienter (15 procent). Hos 14 patienter (3 procent) förelåg resttillstånd efter tidigare genomgången

## SAMMANFATTAT

**Djup ventrombos** i nedre extremitet är ett allvarligt tillstånd, som obehandlat kan leda till lungembolism.

**Klinisk bedömning** är otillräcklig för diagnostik, varför kompletterande undersökningar är nödvändiga.

**Benflebografi** är fortfarande

referensmetod för att diagnostisera djup ventrombos. Metoden är dock invasiv och förenad med komplikationer.

**Denna studie** visar att analys av D-dimer i blod är en känslig metod för diagnostik av djup ventrombos och minskar behovet av benflebografi.

**TABELL I.** Antal individer med eller utan trombos och förekomsten av normal respektive patologisk D-dimer.

	Normal D-dimer, <0,25 mg/l	Förhöjd D-dimer, >0,25 mg/l	Totalt antal
Färsk trombos	2	79	81
Gammal trombos	6	8	14
Ingen trombos	149	296	445
Totalt antal	157	383	540

djup ventrombos (Tabell I). Av de undersökta männen hade 48 djup ventrombos (20 procent) och av kvinnorna 33 (12 procent). Tromber engagerade vadens vener, vena poplitea och vena femoralis utgjorde den största gruppen (31 av 81 diagnostiserade djupa ventromboser, 38 procent), därefter kom isoletrade vadtromber (31 procent).

Sensitiviteten att detektera djup ventrombos med förhöjd D-dimernivå var 98 procent, medan specificiteten var 33 procent. Det negativa prediktiva värdet var 99 procent. Två patienter med normal D-dimernivå hade radiologiska tecken på färsk djup ventrombos.

## DISKUSSION

En stor andel av de patienter som söker akut med misstänkt djup ventrombos genomgår benflebografi. I vårt material var sannolikheten för djup ventrombos vid utförd flebografi 15 procent. Sannolikheten var lägre hos kvinnor (12 procent) än hos män (20 procent) ( $P=0,014$ ). Om denna skillnad beror på att det föreligger större svårigheter att kliniskt utesluta djup ventrombos hos kvinnor än hos män eller om kvinnor oftare söker för bensvullnad är oklart.

I 157 fall (29 procent) utfördes flebografi trots normal D-dimernivå. Detta berodde sannolikt på en stark klinisk misstanke om djup ventrombos. Vid vårt sjukhus tillämpades dock ingen strukturerad klinisk bedömning av risken för djup ventrombos, varför det inte varit möjligt att studera hur ofta flebografi utfördes trots låg klinisk sannolikhet. Frånvaro av strukturerad klinisk bedömning vid akutkliniken beror sannolikt på att det finns ett stort antal läkare i jourverksamheten. Förändrings- och kvalitetsarbete blir då svårare. Kombinationen av jourverksamhet och samtidig subspecialisering försvårar också möjligheten att följa utrednings- och behandlingsrekommendationer för det varierade sjukdomspanorammat på akuten samtidigt som utvecklingen inom den egna subspecialiteten ska följas eller utvecklas. En utveckling av lättillgängliga och kontinuerligt uppdaterade sk lathundar för de vanligast förekommande eller mest kostnadsdrivande tillstånden skulle dock kunna underlätta denna situation.

## REFERENSER

- McRae SJ, Ginsberg JS. Update in the diagnosis of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19(1):44-51.
- Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ.* 2006;175(9):1087-92.
- Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood.* 2009;113(13):2878-87.
- Elias A, Cadène A, Elias M, Puget J, Tricoire JL, Colin C, et al. Extended lower limb venous ultrasound for the diagnosis of proximal and distal vein thrombosis in asymptomatic patients after total hip replacement. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;27(4):438-44.
- Bernardi E, Camporese G, Büller HR, Siragusa S, Imberti D, Berchio A, et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300(14):1653-9.
- Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2002;162(7):747-56.
- Hager K, Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology.* 1995;41(3):159-65.
- Righini M, Perrier A, De Moerlo-

**TABELL II.** Poängbaserad klinisk bedömning enligt Wells [10] ( $\geq 2$  hög sannolikhet,  $< 2$  låg sannolikhet).

Klinisk parameter	Poäng
Aktiv cancer (behandling inom senaste 6 mån eller palliativ)	1
Vadsvullnad >3 cm jämfört med andra vaden (mätt 10 cm nedom tuberositas tibiae)	1
Kollaterala ytliga vener (icke-varicer)	1
Pittingödem (i det symtomatiska benet)	1
Svullnad av hela benet	1
Lokaliserad smärta längs distributionen av det djupa vensystemet	1
Paralys, pares, eller nyligen gipsimmobilisering av nedre extremiteter	1
Nyligen sängliggande >3 dagar, eller stor kirurgi krävande regional eller generell anestesi inom senaste 12 veckor	1
Tidigare dokumenterad djup ventrombos	1
Alternativ diagnos åtminstone lika vanligt	-2

En tidigare studie av Jennersjö et al har påvisat att normal D-dimernivå är vanlig vid distal djup ventrombos [13] diagnostiserad med kompressionsultraljud. I vår studie hade endast två patienter med normal D-dimer djup ventrombos (1 procent). I båda dessa fall förelåg enligt journalanteckningarna stark klinisk misstanke om djup ventrombos. Våra resultat skiljer sig således från dem Jennersjö et al redovisat. I båda studierna användes samma metod att mäta D-dimer (Tinaquant-teknik), men olika metoder för att diagnostisera djup ventrombos. Detta kan förklara en del av skillnaden, eftersom resttillstånd efter trombos är svårt att särskilja från akut trombos vid kompressionsultraljud. I vår studie inkluderades inte heller muskelvenstromboser.

Den mycket låga risken för djup ventrombos vid normal D-dimernivå i vår studie talar för att man med stor säkerhet kan utesluta djup ventrombos när D-dimernivån är normal och den kliniska sannolikheten låg. Om D-dimer kombineras med strukturerad klinisk bedömning, tex enligt Wells (Tabell II), skulle man således vid vår akutmottagning i många fall med stor sannolikhet kunna avstå från flebografi. Antalet flebografier skulle därmed kunna reduceras.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se**

- venöstromboembolism. 2004. <http://www.socialstyrelsen.se/NR/rdonlyres/32780810-F1E1-4519-80DC-10ED515D73EA/2558/20041023.pdf>
- Sadouk M, Desmarais S, Patenaude JV, Lepage R. Comparison of diagnostic performance of three new fast D-dimer assays in the exclusion of deep vein thrombosis. *Clin Chem.* 2000;46(2):286-7.
- 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 Coagul Fibrinolysis.* 2005;16(7):517-23.
- se P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost.* 2008;6(7):1059-71.
- Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. 2002. <http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/blodpropp-2002/sammanfslut.pdf>
- Socialstyrelsen. Djup ventrombos – diagnostisk algoritm. 2004. <http://www.socialstyrelsen.se/NR/rdonlyres/C6426E04-27B2-4D16-8E1A-A79726344993/2894/200412336.pdf>
- Socialstyrelsen. Socialstyrelsens riktlinjer för vård av blodpropp/