

ABC om

# Djup ventrombos



**MARCUS LIND**, ST-läkare, medicineriatrika kliniken, Skellefteå lasarett  
marcus.lind@vll.se  
**JAN HÅKAN JANSSON**, överlä-

kare, docent, medicineriatrika kliniken, Skellefteå lasarett, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Djup ventrombos (DVT) drabbar ca 150–200 per 100 000 invånare och år. Risken att drabbas ökar kraftigt med stigande ålder. Sjukdomen har obehandlad en allvarlig prognos, och dessutom är behandlingen inte riskfri, varför noggrann diagnostik är viktig. Denna artikel bygger till stor del på Socialstyrelsens riktlinjer för venös tromboembolism [1] och SBU-rapporten om ventrombos [2]. I första hand belyser vi diagnostiken och behandlingen av distal och proximal ventrombos i ben och arm. Trombosprofylax i samband med operation, graviditet m m tas inte upp; den intresserade hänvisas till ovan nämnda dokument.

## ETIOLOGI

För att utveckla djup ventrombos krävs vanligen att minst två av komponenterna i Virchows triad är påverkade, dvs skada i kärlväggen, dåligt blodflöde eller rubbning av blodets koagulation. De flesta ventromboser debuterar i vadvenor, ofta muskelvenor och klaffickor där avflödet kan vara dåligt.

Ett flertal riskfaktorer för att utveckla djup ventrombos har identifierats, och de kan indelas i förvärvade och ärftliga (biokemiska). Till de biokemiska hör bl a antitrombinbrist, protein C-brist, protein S-brist, aktiverat protein C (APC)-resistens.

Tidigare djup ventrombos innebär kraftigt ökad risk att insjukna i en ny trombos, framför allt om någon utlösande faktor inte kan identifieras. Risken för retrombos i det kontralaterala benet är lika stor som i det ipsilaterala benet.

Ventrombos i övre extremiteten utgör ca 4 procent av alla ventromboser, och den vanligaste bakomliggande orsaken är central venkateter, men ventrombos kan också förekomma vid lokala processer som komprimerar kärlen, t ex där venen kommer i kläm mellan nyckelbenet och första revbenet eller ett halsrevben.

## DIAGNOSTIK

Vid symtom såsom svullnad eller smärtor i benen måste man alltid överväga om ventrombos kan vara orsaken och ta ställning till behov av utredning.

Anamnesen är viktig, och vid misstanke om ventrombos frågar man patienten om utlösande faktorer som längre tids sängläge, lång resa, nylig operation, gipsning, trauma, infektion, malign sjukdom eller om förstegradssläktingar drabbats. Kvinnor frågas angående användning av hormonpreparat och graviditet. I status undersöks förekomst av vadsvullnad, ömhet, rodnad, konsistensökning, ökad vентeckning, Homans tecken och värmeökning.

**Utifrån anamnes och status** kan man sedan med ett poängbaserat system göra en sannolikhetsbedömning. Detta bör ligga



Fllebografi med trombos i vena fibularis efter trauma och operation.

## ■ FÖRVÄRVADE TILLSTÅND som kan orsaka djup ventrombos

Kirurgi	Nefrotiskt syndrom
Immobilisering	Rökning (hög konsumtion)
Trauma	Inflammatorisk tarm-sjukdom
Malignitet	Farmaka
Primär polycytemi	(t ex östrogen, psyko-farmaka)
Hög ålder	Graviditet
Systemisk lupus erythematosus	Övervikt
Hjärtsvikt	Varicer
Stroke	

## RISKFaktorER för venös tromboembolism: prevalens (procent) och relativ risk [2].

	Prevalens i befolkningen	Prevalens vid DVT	Prevalens vid recidiv av DVT	Risikökning för venös tromboembolism
Antitrombinbrist	0,02–0,2	1	0,5–0,7	>15 gånger
Protein C-brist	0,2–0,4	3	1–9	ca 10 gånger
Protein S-brist	0,2	1–2	1–13	ca 10 gånger
APC-resistens	5 <sup>1</sup>	20	50	ca 8 gånger
Protrombin G-20210A	2 <sup>1</sup>	6		2–3 gånger
Hög koncentration av faktor VIII	11	25		ca 6 gånger
Hyperhomocysteinemi (åldersberoende)	5	10–15		3–4 gånger
P-piller	6	20		2–4 gånger
Tidigare DVT	2	14		8 gånger

<sup>1</sup> Stora skillnader mellan olika befolkningar. Vid heterozygot anlag och frånvaro av annan biokemisk riskfaktor anses recidivrisken för DVT inte vara ökad.

till grund för val av fortsatt utredningsstrategi [3]. Ett poängbaserat diagnosstöd täcker inte in alla tänkbara situationer utan måste kompletteras med eftertanke och klinisk erfarenhet. Hänsyn bör tas till faktorer som p-piller, graviditet, känd trombofili och familjär förekomst av ventrombos. I en nyligen publicerad metaanalys sammanfattas att Wells poängbaserade diagnosstöd har fördelar jämfört med empirisk bedömning: det är standardiserat, reproducerbart, bättre validerat och bättre för proximal än för distal trombos, särskilt på yngre personer utan tidigare ventrombos [4].

**Nästa steg i utredningen** är analys av den biokemiska markören D-dimer, som används för att utesluta men inte för att bekräfta diagnosen. En maskinellt avläst analys med validerat referensvärde kan tillsammans med ovan nämnda sannolikhetsbedömning användas för att med tillfredsställande säkerhet utesluta djup ventrombos. Ett förhöjt värde på D-dimer kan däremot aldrig användas för att bekräfta diagnosen på grund av D-dimeranalysens låga specificitet.

Vid låg klinisk sannolikhet och ett D-dimervärde inom referensområdet kan DVT uteslutas med så hög sannolikhet att ytterligare utredning inte behövs. Vid högre grad av klinisk sannolikhet räcker det med negativ D-dimer och negativt proximalt ultraljud för att utesluta kliniskt betydelsefull DVT.

Vid förhöjd D-dimer bör ytterligare utredning göras med antingen flebografi eller ultraljud av hela benet. Kan DVT ändå inte uteslutas, t ex vid proximalt ultraljud eller ofullständig flebografi, bör ett nytt proximalt ultraljud utföras efter en vecka.

När man väl beställt en D-dimeranalys skall man också ha tagit ställning till hur man hanterar svaret. Det finns vissa patientgrupper med ökad trombosrisk hos vilka D-dimer ofta är förhöjd och där metoden inte är validerad och därför inte kan användas: sjukhusvårdade, postoperativt, äldre, gravida, malign sjukdom, infektion, symtom mer än en vecka eller annan svår sjukdom.

**Diagnostik vid misstanke om återinsjuknande i DVT:** samma ben är sparsamt studerat. I Socialstyrelsens riktlinjer framkommer att diagnostik av retrombos i samma ben är vanskligt oavsett metod, och i första hand rekommenderas att man använder samma metod som vid förra insjuknandet. Ofta kan man behöva kombinera ultraljud och flebografi.

I SBU-rapporten konstateras att förekomst av posttrombotiska förändringar avsevärt försvårar möjligheten att med ultraljud påvisa eller utesluta akut djup ventrombos. Det enda säkra diagnostiska kriteriet på färsk trombos, dvs recidivtrombos, är påvisande av en konstant intraluminal fyllnadsdefekt på två flebografibilder utöver de posttrombotiska förändringarna. Jämförelse med äldre bilder är mycket värdefullt för att avgöra om trombens utbredning har ökat. I en betydande andel kan objektivt bekräftande eller uteslutande av trombos inte göras. Tidigare har man även avrått från att använda D-dimeranalys på personer med tidigare genomgången DVT, men en ny studie visar att en negativ D-dimer starkt talar mot ny DVT [5].

Vid misstanke om armvenstrombos föreslås i första hand ultraljud och flebografi. D-dimer är inte validerad vid armvenstrombos.

## AKUT BEHANDLING

Standardakutbehandlingen idag är lågmolekylärt heparin (LMH) givet en gång dagligen, och flertalet patienter kan behandlas polikliniskt. Lågre grad av njursvikt, kreatinin upp till 200 µmol/l kräver ingen dosjustering, men vid nivån 200–400 µmol/l (eller kreatininclearance <30 ml/min) rekommenderas att dosen reduceras med 25 procent och att anti-Xa-nivån mäts

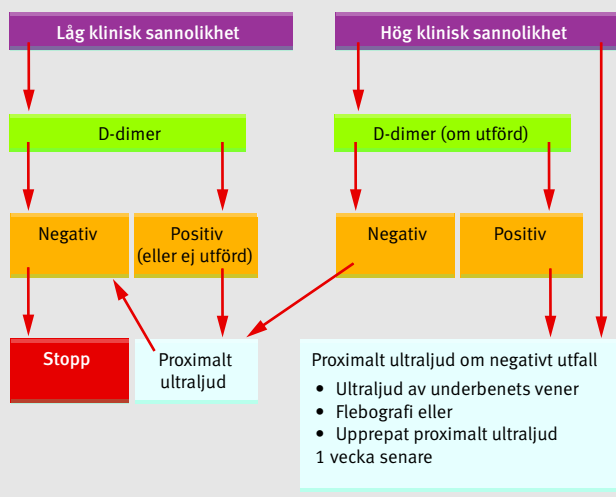
## DIAGNOSSTÖD BASERAT PÅ POÄNG

• Malignitet (under behandling senaste 6 månaderna eller palliation)	1
• Paralys/pares/gipsbehandling av benen	1
• Immobilisering >3 dagar eller kirurgi inom 4 veckor som krävt narkos/regional anestesi	1
• Ömhet/smärta längs de djupa venerna	1
• Helbenssvullnad	1
• Vadsvullnad >3 cm jämfört med det andra benet (mätt 10 cm nedom tuberositas tibiae)	1
• Pittingödem i det symtomatiska benet	1
• Ytliga kollateralvenner (ej varicer)	1
• Tidigare diagnostiserad djup ventrombos	1
• Alternativ diagnos minst lika sannolik	-2

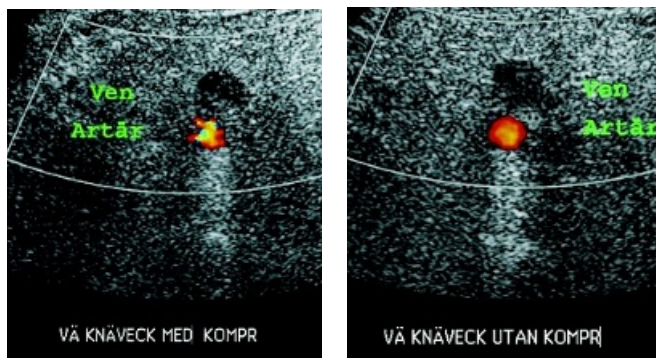
Låg sannolikhet <2 poäng  
Hög sannolikhet ≥2 poäng

Efter Wells, et al [3].

## Djup ventrombos – diagnostisk algoritm



Schema för bedömning av klinisk sannolikhet för djup ventrombos. Efter Socialstyrelsens riktlinjer [1]. Om djup ventrombos kan uteslutas som orsak till bensvullnad är det viktigt att man funderar över andra orsaker.



Proximalt ultraljud innebär att man med kompressionsteknik undersöker vena femoralis communis/proximala superficialis och vena poplitea.

efter 2–3 dagar. Ofraktionerat («vanligt») heparin är fortfarande aktuellt i vissa situationer: initialbehandling av gravida kvinnor (behandling med lågmolekylärt heparin omedelbart kan övervägas vid mindre underbens- och muskelvenstrombos, men behandlingen bör initieras på sjukhus), svår njursvikt (kreatinin >400 µmol/l eller kreatininclearance <10 ml/min), mycket hög blödningsrisk eller om senare trombolysbehandling kan vara aktuell.

Behandling med hepariner bör fortgå minst fem dagar och tills INR är minst 2,0.

**Inläggning på sjukhus** för övervakning och behandling behövs om benet är kraftigt svullet, särskilt om cirkulationen till foten kan vara hotad, om det finns stor risk för allvarlig blödning eller vid annan samtidig sjukdom som kan påverka följsamheten eller behandlingsresultatet. Behandling med trombolys är sällan indicerad på grund av ökad risk för blödning trots att trombolys kan minska risken för posttrombotiskt syndrom. Vid de sällsynta tillfällena då den arteriella cirkulationen till foten eller benet är hotad kan systemisk streptokinasbehandling, lokal behandling med rekombinant vävnadsplasminogenaktivator (rt-PA) eller kirurgisk intervention övervägas.

Immobilisering bör undvikas, eftersom mobilisering befämjar vadmuskelpumpen och kroppsegen fibrinolys. Vid vila rekommenderas högläge för trombosbenet. I akutskedet rekommenderas akutstödstrumpa, som byts till elastisk kompressionsstrumpa grad II så fort den akuta svullnaden gått tillbaka. I allmänhet räcker knållånga strumpor. Det finns vetenskapligt stöd för att om dessa används under minst två års tid minskar risken för posttrombotiskt syndrom [6].

Patienter med trombos i armens djupa vener behandlas på samma sätt som patienter med trombos i benen. Risken för återinsjuknande och posttrombotiskt syndrom är lägre [7].

## SEKUNDÄR PROFYLAX

Redan första dagen påbörjas sekundärprofylax med anti-vitamin K (AVK) som har full antikoagulationseffekt först efter fem dagar, varför behandlingen med lågmolekylärt heparin bör fortgå i minst fem dagar och till dess att INR når terapeutisk nivå. Ett målintervall för INR på 2,5–3,0 bör eftersträvas de första 1–2 månaderna för att sedan sänkas till 2,0–3,0. De tre första dagarna ges ofta en högre dos och sedan den beräknade underhållsdosen.

Med intensifierad initial dosering, 15 mg warfarin dagligen, kan INR-målet nå snabbare. Detta kräver dock daglig monitorering, och då flertalet patienter idag behandlas polikliniskt kan det vara mer praktiskt att starta med en försiktigare dos (10 mg dagligen) och monitorera glesare.

Lägre startdos rekommenderas vid ökad blödningsrisk. Blödningsrisken vägs också in vid val av behandlingstidens längd. Hur länge sekundärprofylaxen bör fortgå varierar kraftigt: från sex veckor till livslångt. Vid beslut om behandlingstidens längd är det viktigt att ta hänsyn till patientens egen inställning. Anti-vitamin K-behandling kan avslutas tvärt.

**I de fall då peroral** medicinering med anti-vitamin K inte är genomförbar är behandling med lågmolekylärt heparin att föredra. Sådan profylax bör övervägas hos patienter med malign sjukdom, särskilt i samband med cytostatikabehandling, under förutsättning att allvarlig njursvikt inte föreligger.

Fördelarna med denna strategi är att man slipper en rad problem, t ex interaktion med andra läkemedel, säker tillförsel trots kräkningar och att INR-provtagning inte krävs. Det har dessutom visats att hos personer med malign sjukdom kan en ganska hög dos av lågmolekylärt heparin (ca 75 procent av full

## ■ ANDRA ORSAKER till svullnad och värk i extremitet

Hud- och mjuddelsinfektion	Posttrombotiskt syndrom
Tromboflebit	Lipodermatoskleros
Ledutgjutningar	Kronisk venös insufficiens
Hematom	Venös obstruktion
Bakercysta	Lymfödem
Rupturerad m gastrocnemius	• cancerbehandling
Artrit	• infektion
Fraktur	• tumör
Arteriell ischemi	• trauma
Dermatit	• pretibialt myxödem
Hemangiom	Hjärtsvikt
Klippel–Trenaunays syndrom	Sympatisk dystrofi
	Idiopatiskt ödem
	Hypoproteinemi

Efter Gorman, et al [13].

## ■ VID FASTSTÄLLD DVT – tänk på att

- Palpera lymfkörtlar, prostata, bröst, buk.
- Kontrollera perifer arteriell cirkulation
- Kontrollera blodstatus, APTT, PK-INR, Na, K, kreatinin.
- Ta ställning till provtagning avseende trombofili.
- Inleda behandling med lågmolekylärt heparin – minst 5 dagar och tills INR är minst 2,0. Dosjustera om kreatinin >200 µmol/l. Vid graviditet, hög blödningsrisk, svår njursvikt eller om trombolys övervägs kan ofraktionerat heparin vara att föredra.
- Informera om och inleda direkt behandling med anti-vitamin K; tag ställning till behandlingstid och behov av utredning.
- Prova ut stödstrumpa så snart diagnosen är fastställd. Senare, när bensvullnaden minskat något görs utprovning av kompressionsstrumpa grad II.
- Vid kraftig svullnad, dålig följsamhet till behandling eller hög risk för blödning kan inläggning på sjukhus vara befogad.

## SEKUNDÄRPROFYLAX. Behandlingens längd.

Trombofilidefekt ej känd/påvisad	Rekommenderad tid
Första DVT, distal (distalt om v poplitea), tillfällig riskfaktor	6 veckor
Första DVT distal med okänd/permanent riskfaktor eller proximal, första lungembolism	6 månader
Som ovan med ökad blödningsrisk	3 månader
Första insjuknande, livshotande	12 månader
Första insjuknande, aktiv cancer	Tills cancer är borta
Andra insjuknande, kontralateral DVT	Som första DVT
Andra insjuknande, ipsilateral DVT eller lungembolism	>12 månader
Tredje insjuknande (eller mer)	Tills vidare
<b>Trombofilidefekt känd</b>	
Antitrombinbrist	Tills vidare
Homozygoti för trombofilidefekt <sup>1</sup>	Tills vidare
Dubbel heterozygoti för defekter	Tills vidare
Livshotande insjuknande med någon defekt	Tills vidare
Protein C- eller protein S-brist	>12 månader
Kardioplipinantikroppar/lupusantikoagulans	Flera år <sup>2</sup>
Förhöjd nivå av faktor VIII (>2,3 IE/ml)	>6 månader
Hyperhomocysteinemi <sup>3</sup>	Som utan defekt
Heterozygoti för faktor V-Leiden-mutation	Som utan defekt
Heterozygoti för protrombinmutation	Som utan defekt

<sup>1</sup> Möjligen med undantag av protrombingenmutationen. <sup>2</sup> Vid två negativa test i rad kan utsättning övervägas. <sup>3</sup> Överväg behandling med B-vitamin.

behandlingsdos) minska risken för retrombos, allvarlig blödning och möjligen även mortalitet [8].

## UTREDNING AV BAKOMLIGGANDE ORSAK

Risken att drabbas av DVT är förhöjd vid malign sjukdom. Om symtom eller tecken i anamnes, status eller laboratorieprov tyder på bakomliggande malign sjukdom bör riktad organundersökning göras. Systematisk malignitetsscreening har dock inte visats vara effektiv. Ny ventrombos vid adekvat anti-vitamin K-behandling är ovanligt hos personer utan malign sjukdom.

**De biokemiska markörer** för trombosbenägenhet som bör analyseras är antitrombin, protein C, fritt protein S, faktor V Leiden-mutation (vanligaste orsak till APC-resistens), protrombin G20210A-polymorfism, homocystein, fosfolipidantikroppar och faktor VIII. Både akutfasreaktion och behandling med hepariner och anti-vitamin K påverkar flera av dessa, men prov för analys av mutationer och kardiolipinantikroppar kan tas under pågående behandling.

Övriga prov tas några veckor efter avslutad behandling. Valet av analyser styrs av om resultatet kommer att påverka behandlingstiden eller leda till släktutredning. Utredning av första gradssläktingar kan vara aktuell vid påvisad ärftlig rubbning. Vilka patienter med ventrombos som skall utredas med ovan angivna analyser råder det delade meningar om. Det är störst sannolikhet för biokemisk rubbning hos unga personer (under 50 år), om nära släktingar drabbats av ventrombos och vid upprepade episoder med ventrombos. Blödning och anemi under pågående anti-vitamin K-behandling skall utredas avseende bakomliggande orsak.

## PROGNOS

En allvarlig komplikation vid djup ventrombos är embolier till lungorna, och ca 50 procent av patienterna med symtomatisk DVT har också lungembolier vid diagnosen, som dock sällan ger symtom.

Inadekvat behandlad DVT har i en liten studie visat sig medföra att ca 8 procent av patienterna utvecklar lungembolier inom 10 dygn [9]. När en trombos har bildats kan den antingen embolisera, sprida sig, inkorporeras i kärlväggen eller lösas upp spontant av det fibrinolytiska systemet.

Endast 30 procent av ventromboserna i vaderna progredierar, och behandling med anti-vitamin K under tre månader förhindrar progress. Upplösning av tromber sker dock långsamt, och flebografi sex månader efter diagnos visar total regress av

## POSTTROMBOTISKT SYNDROM. Kumulativ incidens. Från SBU [2].

Tid efter venös trombos	Incidens, procent
2 månader	2,4
6 månader	5,5
1 år	7,3
5 år	14,3
10 år	19,7
20 år	26,8

tromben i endast 38 procent av fallen. Ultraljud ett år efter diagnos visar fortsatt dålig kompression av venerna hos 50 procent av patienterna. Rekanalisering och kollateralkärl utvecklas dock snabbare än normalisering på ultraljud [9].

**Posttrombotiskt syndrom** drabbar en stor andel av patienterna med bentrombos och innebär ofta smärta, svullnad, hudutslag och kroniska bensår. Förutom ålder är ipsilateral trombos en tydlig riskfaktor, vilket ökar risken för att utveckla posttrombotiskt syndrom med omkring sex gånger. Besvären kan debutera flera år efter insjuknandet i DVT. Det finns olika definitioner och klassifikationer av posttrombotiskt syndrom [10].

Efter insjuknande i venös trombos är risken för en ny episod efter avslutad anti-vitamin K-behandling ca 4–7 procent per år under de första åren. Män löper upp till 3–4 gånger större risk för återinsjuknande än kvinnor [11]. Trots adekvat behandling drabbas ca 4 procent av ny venös tromboembolism under pågående behandling [9]. Anti-vitamin K-behandlingen medför ökad risk för blödningar. Den årliga risken för allvarlig blödning är ca 2–3 procent. Möjligen är risken för blödning som störst de första månaderna efter insatt behandling [12].

**Vid all långtidsbehandling** bör man uppmärksamma att flera faktorer – ASA-behandling, ålder över 65 år, tidigare gastrointestinal blödning, stroke, anemi och njurinsufficiens – är additiva för blödning under anti-vitamin K-behandling. För den enskilda patienten måste nyttan, dvs skyddet mot recidivtrombos, vägas mot risken för allvarlig blödning vid fortsatt anti-vitamin K-behandling, och detta blir vägledande för behandlingstidens längd.

■ *Marcus Lind: prövararvode från Sanofi-Synthelabo. Jan Håkan Jansson: arvode som prövare och föreläsare från ett flertal läkemedelsbolag.*

## REFERENSER

- Socialstyrelsens riktlinjer för vård av blodpropp/venös tromboembolism 2004. Stockholm: Socialstyrelsen; 2004. p. 102-3.
- Blodpropp – förebyggande, diagnos och behandling av venös tromboembolism. Stockholm: SBU; 2002. SBU-rapport 158.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1227-35.
- Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2005;143:129-39.
- Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Negative D-dimer result to exclude recurrent deep venous thrombosis: a management trial. *Ann Intern Med* 2004;141:839-45.
- Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:249-56.
- Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004;350: 2558-63.
- Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:893-900.
- Gorman WP, Davis KR, Donnelly R. ABC of arterial and venous disease. Swollen lower limb-I: general assessment and deep vein thrombosis. *BMJ* 2000;320:1453-6.