

Effekt
Bivirkninger × *pris* = *Rationel Farmakoterapi*

Nr. 1 • Januar 2009

Dyb venøs trombose, epidemiologi, diagnose og behandling

Af Steen Elkjær Husted* og Hans Kræmmer Nielsen**

Dyb venøs trombose (DVT) er ofte en kronisk lidelse med høj risiko for recidiv og udvikling af lungeemboli (LE) samt kronisk venøs insufficiens. Alleerede Hippokrates, der selv havde ulcus cruris, omtalte bandagebehandling af bensår, men patogenesen ved DVT og sammenhæng med LE blev først for ca. 150 år siden fastlagt af Virchow.

Epidemiologi

Venøs tromboembolisme (VTE) er den tredje hyppigste kardiovaskulære dødsårsag efter akut myokardieinfarkt (AMI) og apopleksi og har en årlig incidens på 1,4/1.000 personer, stigende med alderen fra ca. 0,05/1.000 < 30 år til ca. 4,5/1.000 ved >85 år.

Der er en højere frekvens hos kvinder end hos mænd under 60 år, men til gengæld færre recidiver og en lavere mortalitet. Recidivrisikoen under AK-behandling er omkring 1 % og efter seponering 17,5 % efter 2 år, 24,6 % efter 5 år og 30,3 % efter 8 år.

Patienter med cancer har den højeste recidivrisiko med ca. 14 % årligt, og patienter med temporære risikofaktorer har den laveste på ca. 3 % årligt.

Ved samtidig cancer registreres en

* Medicinsk-kardiologisk afd. A, Århus Sygehus THG, Århus Universitets-hospital
** TromboseCentret, medicinsk afd., Regionshospitalet Brædstrup.

mortalitet på ca. 19 % den første måned, og efter et år er mortaliteten omkring 63 %. Hos patienter uden cancer er mortaliteten fundet til hhv. 3,6 % og 12,6 %.

Kronisk venøs insufficiens (post-trombotisk syndrom, PTS) udvikles hos 20-50 % med alvorlige tilfælde hos 5-10 % af patienterne med DVT. De fleste er symptomatiske efter 1-2 år, og recidiv er den vigtigste risikofaktor.

Virchow fastslog, at tre faktorer har afgørende betydning for udviklingen af DVT:

- Forandringer i blodstrømmen med stase.
- Forandringer i blodet.
- Lokal karskade.

Risikofaktorer, som i varierende grad øger risikoen for DVT-udvikling og for recidiv, ses i Tabel 1. Immobilisation med stase er en hyppig årsag til DVT, som ofte opstår primært i crusvernerne, og ca. 20 % progredierer til de proksimale vener.

Hos 26 % vil der kunne registreres 3 eller flere risikofaktorer.

Diagnose

Kun 20-40 % klinisk suspekter tilfælde får bekræftet diagnosen.

De kliniske fund indgår i en række scoresystemer, hvor Well's score-system (Tabel 2) er det meste udbredte.

Ved at kombinere risikofaktorer med kliniske fund kan man beregne en høj, middel eller lav sandsynlighed for DVT.

D-dimér er et nedbrydningsprodukt af krydsbundet fibrin og derfor udtryk for en øget koagulationsaktivitet. En lav værdi vil således helt eller delvist kunne udelukke DVT, hvorimod høje værdier er uspecifikke og kan ses ved andre tilstande fx infektion.

Ved at kombinere Well's kliniske score med D-dimér kan man med høj sikkerhed udelukke DVT.

D-dimér kombineret med kompressionsultralydskanning (CUS) giver ligeledes en høj sensitivitet og specificitet for DVT i proksimale vener, hvorimod sikkerheden for crusvener er noget mindre. Ved positiv D-dimér og negativ CUS gentages CUS efter 8-10 dage, og ved negativ skanning er risikoen for proksimal progression uden AK-behandling lav (0,4-1,1 % efter 3 måneder).

Box 1. Forkortelser

DVT: Dyb venøs trombose
UFH: Ufraktioneret heparin
LE: Lungeemboli
LMH: Lavmolekylær heparin
VTE: Venøs tromboembolisme
PTS: Posttrombotisk syndrom
CUS: Kompressionsultralydskanning

Tabel 1. Risikofaktorer.*Kongenitte, permanente faktorer*

1. Tromboembolisme i familien
2. Antitrombinmangel
3. Protein C og/eller S mangel
4. Aktiveret protein C resistens
5. Faktor V Leiden mutation
6. Hyperhomocysteinæmi
7. Protrombin mutation

Erhvervede, permanente faktorer

1. Alder > 40 år
2. Svær overvægt
3. Tidligere venøs tromboembolisme
4. Antifosfolipidsyndrom
5. Maligne lidelser
6. Hjertesvigt – især højresidig
7. Paralyse af underkølestremiteerne
8. Inflammatorisk tarmlidelse
9. Polycytæmi

Udløsende (temporære) faktorer

1. Traumer eller kirurgi, specielt i pelvis
2. Svære infektioner
3. P-piller
4. Graviditet
5. Puerperium
6. Lange flyrejser
7. Dehydrering

Ved negativ D-dimer og lav DVT sandsynlighed fandtes der uden behandling DVT hos kun 0,4 % efter 3 måneder. Denne algoritme er fundet mest kosteffektiv (Figur 1).

Flebografi anses fortsat som »Den Gyldne Standard«, men er ressourcekrævende, ubehagelig for patienten og forbundet med bivirkninger som kemisk flebiti.

Behandling*Formålet med behandling er:*

1. Smertelindring.
2. Forhindre proksimal progression og lungeemboli.
3. Forhindre recidiv.
4. Mindske risiko for posttrombotisk syndrom.
5. Mindske risikoen for kronisk pulmonal hypertension.

Behandlingsprincipperne er:

1. Om muligt fjerne udløsende årsag.
2. Aktiv mobilisation med graderet kompressionsstrømpe.
3. Antikoagulation.
4. Fibrinolyse.
5. I udvalgte tilfælde: operation og/eller vena cava filter.

Ved høj eller moderat klinisk score anbefales at indlede behandlingen med heparin.

Der er i randomiserede studier fundet færre recidiver ved såvel heparinbehandling som oral antikoagulans (AK)-behandling ligesom initial heparinbehandling giver færre recidiver end AK-monoterapi.

Ved at spalte ufraktioneret heparin (UFH) fremstilles lavmolekylære hepariner (LMH), der igennem de seneste år er blevet de foretrukne heparinpræparater.

LMH gives som daglig engangsdosis subkutant i en vægtbaseret dosering uden monitorering (Tabel 3).

Oral AK-behandling indledes, når diagnosen er verificeret. Man starter med warfarin (Marevan) 5 mg dgl. og kontrollerer INR efter 4 dage. LMH fortsættes til INR har været i det terapeutiske niveau (INR 2-3) i mindst 2 doser med 24 timers mellemrum, men gives altid i mindst 5 dage.

UFH subkutant er sammenlignet med LMH subkutant i fire studier. Samlet fandtes der ingen forskel i re-

cidiv, blødning eller mortalitet, men da UFH uden monitorering kun er undersøgt i ét studium, kan en generel anvendelse ikke anbefales.

Graderede støttestrømper

Fra 1. dag mobiliseres patienten aktivt med graderede kompressionsstrømper klasse II-III. Undersøgelser har vist, at dette ikke gav øget risiko for LE, men syntes at have en profylaktisk effekt mod udvikling af PTS.

Anvendelse af knælange graderede kompressionsstrømper i op til 2 år (klasse II-III, 30-40 mm Hg over ankelniveau) kan reducere risikoen for kronisk venøs insufficiens med omkring 50 % (fra ca. 50 % til ca. 25 %). I en meta-analyse af 4 randomiserede studier fandtes 53 % risikoreduktion (NNT 4) for udvikling af PTS ved mindst 2 år anvendelse af knælange graderede kompressionsstrømper.

Trombolyse

Værdien af systemisk trombolysbehandling af DVT er vurderet i en Cochrane analyse af 12 undersøgelser med trombolys *versus* AK-behandling alene. Komplet lyse af koagel forekom oftere i trombolysgruppen med relativ risiko (AK/trombolys) (RR) 0,24 (95 % sikkerhedsgrænser 0,07 til 0,82). Færre udviklede PTS (trombolys/AK), RR 0,66 (0,47 til 0,94), men

Tabel 2. Klinisk vurdering af patienter mistænkt for DVT.

Well's scoresystem (Anamnese og klinisk undersøgelse)

Tidligere venøs tromboembolisme	1
Aktiv cancer (behandling inden for de sidste 6 måneder)	1
Parese eller nylig gipsbandagering af UE	1
Nyligt sengeliggende >3 dage og/eller større operation inden for 12 uger	1
Ømhed langs dybe vener	1
Hævet femur + crus	1
Crusomfang >3 cm større på det syge ben, målt 10 cm under tub. tibiae	1
Deklivt ødem kun i det syge ben	1
Dilatation af ikke-varikøse, overfladiske vener kun i det syge ben	1
Alternativ diagnose mere eller lige så sandsynlig som DVT	-2

Beregn sum:

Score 0: Lav sandsynlighed

Score 1-2: Middel sandsynlighed

Score >3: Høj sandsynlighed

der var flere blødningstilfælde (trombolyse/AK), RR 1,73 (1,04 til 2,88).

Der fandtes ikke mortalitetsreduktion, og den høje blødningsrate har forhindret en generel anvendelse. Ved en lokal kateterbaseret trombolyse opnås ligeledes en høj effektivitet, men fortsat høj blødningsrisiko. Kombineret kateterbaseret trombolyse med perkutan transluminal (ballon) angioplastik og stenting har i mindre studier givet lovende resultater med en lav blødningsrisiko, og større randomiserede studier er på vej.

Generelt kan kateterbaseret trombolyse overvejes hos patienter med vena cava inferior trombose og/eller udbredte ileofemoralvenetromboser med åben popliteal vene, der anvendes som indgangssted for kateteret.

Kirurgi

Hos patienter, hvor katetermetoden ikke er mulig, kan trombektomi med temporær A-V fistel overvejes. Det er registreret, at efter 6 måneder og 10 år ses en 50 % bedre venegennemstrømning (fra 80 % til 40 %) uden øget risiko for LE. Der ses dog ingen mortalitetsreduktion, og erfaringerne omfatter kun et mindre antal patienter, hvorfor en generel anvendelse ikke kan anbefales.

Vena cava filter

Værdien af vena cava filter er kun undersøgt i et mindre randomiseret studium. I dette ikke-blindede studium blev patienterne randomiserede til filter *versus* ikke-filter, og UFH *versus* LMH, efterfulgt af oral AK-behandling. Der blev efter 12 dage og 2 år samt 8 år fundet signifikant færre LE, men flere recidiver, og efter 8 år var mortaliteten omkring 50 % i begge grupper.

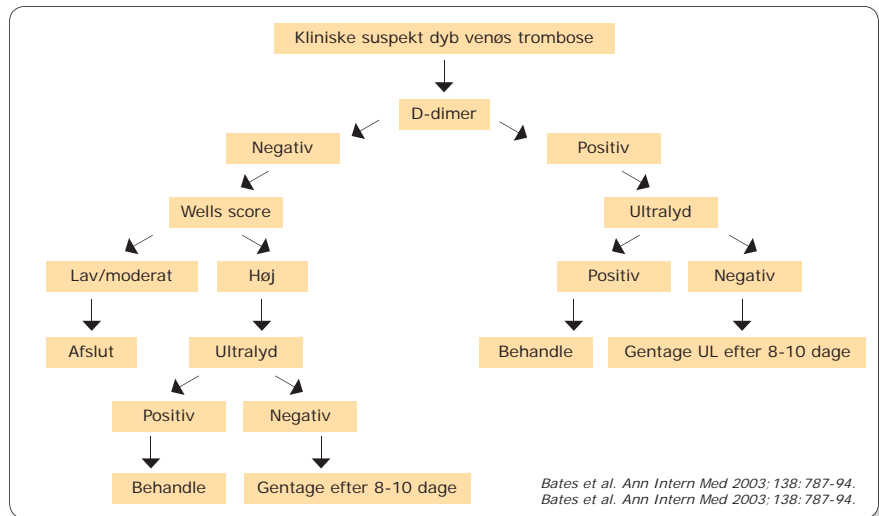
Cava-filter bør derfor kun overvejes til patienter med AK-kontraindikation.

Behandlingslængde

Varigheden af AK-behandling er en afvejning af recidivrisiko uden behandling og risiko for blødning under fortsat behandling.

Recidivrisikoen pr. år for DVT med temporære risikofaktorer, permanente

Figur 1. Behandlingsalgoritme.



riskofaktorer (fx cancer) og idiopatiske tilfælde er fundet til hhv. 3 %, 14,0 % og 7,8 %.

Trombofili vil ofte betyde en øget recidivrisiko især ved mangel på antitrombin og protein C og S, ved cirkulerende antifosfolipidantistoffer, homozygot Faktor V Leiden eller protrombinmutation.

Hyperhomocysteinæmi og høj Faktor VIII aktivitet øger ligeledes recidivrisikoen, hvorimod heterozygot Faktor V Leiden og protrombin mutation kun betyder en let øget risiko. Høj recidivrisiko ses ved kombination af de enkelte trombofile tilstande.

I de fleste studier er den årlige frekvens af alvorlige blødninger 1-2 % med størst blødningsrisiko de første 3 måneder. Blødningsrisikoen er i en meta-analyse med 33 studier omfattende 10.757 patienter i oral AK-behandling fundet til at være ca. 2 % pr. år med årlig fatal blødning på 0,18 %.

Blødningsrisikoen er afhængig af alder >75 år, hypertension, tidligere apopleksi, tidligere gastrointestinal blødning, tidligere akut myokardieinfarkt, diabetes mellitus, anæmi og nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min).

Behandlingslængden er søgt afklaret i en række klinisk kontrollerede studier, uden at man har kunnet fastslå den optimale varighed, hvilket er forenelig med, at DVT er en multifaktoriel lidelse.

• Ved 1. gangs DVT med isoleret temporær årsag anbefales gene-

relt 3 måneders behandling, og ved isoleret crurusvenetrombose 6 uger-3 måneders behandling (se dog senere).

- Ved 1. gangs DVT med permanent årsag eller ukendt årsag anbefales generelt 6 måneders behandling. Samme varighed anbefales ved forekomst af »mild« trombofili (heterozygot protrombin mutation, heterozygot Faktor V Leiden mutation, hyperhomocysteinæmi) eller symptomatisk LE.
- Ved recidiv, forekomst af »svær« trombofili (homocygot protrombin mutation, homocygot faktor V Leiden mutation, antitrombinmangel, kombineret trombofili, antifosfolipidsyndrom, svær hyperhomocysteinæmi samt aktiv cancer) kan længerevarende behandling blive aktuel. Denne behandling skal revideres hvert år, og patienten skal informeres om mulighed for selvstyret AK-behandling (Tabel 4).

Ambulant behandling

Effekt og sikkerhed ved ambulant behandling med LMH sammenlignet med hospitalsbehandling med UFH og efterfølgende oral AK-behandling er vurderet i 13 studier, hvoraf 4 er rando-

Tabel 3. Dosis af initial LMH.

Dalteparin	200 IE/kg s.c. dgl.
Enoksaparin	1,5 mg/kg s.c. dgl.
Tinzaparin	175 IE/kg s.c. dgl.

miserede, og 3 også inkluderer LE-patienter.

I ca. 80 % af tilfældene vil DVT-patienterne kunne behandles med den meget resourcebesparende ambulante behandling.

Crusvenetromboser

Værdien af AK-behandling er fortsat usikker pga. manglende randomiserede studier:

- Ved seriel ultralyd fandtes progression af DVT proksimalt for poplitea hos kun 0,9-5,7 %.
- I et randomiseret studie fandtes ingen reduceret recidivrisiko ved behandling over 6 uger.
- Der findes to ukontrollerede observationsstudier vedrørende muskelvenetrombose. I det ene studie fik 3 % proksimal progression ubehandlet over 3 måneder, og i det andet studie fandtes recidiv af venøs trombose hos 8,6 % over 9 måneder ved AK-behandling overvejende i 4-12 uger.
- Det er vist, at der er en lav klinisk recidivrisiko på < 1 % i en observationsperiode på 3 måneder såvel hos patienter, hvor CUS for distal DVT undlades, som hos patienter, hvor der udføres CUS og behandles for både proksimale og distale DVT.

Behandlingen af distale DVT tilfælde er derfor kontroversiel, men anbefales dog i den anerkendte ACCP-konsensus rapport fra 2008.

Dyb venøs trombose og cancer

Cancerpatienter har en 4-6 gange øget tromboserisiko, og tromboseudvikling ved cancer betyder ca. 3 gange øget mortalitet i forhold til cancerpatienter uden DVT. Samtidig er risikoen for blødningskomplikationer og DVT recidiv øget for cancerpatienter under oral AK-behandling.

I CLOT studiet blev cancerpatienter randomiseret til 6 måneders behandling med enten LMH (dalteparin) efterfulgt af warfarin eller dalteparin alene. Dalteparindosis blev reduceret med 20-25 % efter den første måned. Der fandtes en recidivreduktion i LMH-gruppen fra 17 % til 9 % i forhold til warfaringruppen uden signifikant blødningsforskel.

Langtidsbehandling med LMH af DVT patienter med aktiv cancer kan derfor anbefales, men kun dalteparin har Lægemiddelstyrelsens godkendelse.

Adipøse og pateinter med nyreinsufficiens

LMH udskilles overvejende via nyrerne, og reduceret dosis med anti-Xa monitorering eller i stedet UFH anbefales ved kreatininclearance < 30 ml/min. Ved svær adipositas kan LMH doseres vægtbaseret op til ca. 160 kg.

Gravide

DVT under graviditet behandles udelukkende med heparin, der i modsæt-



ning til warfarin ikke passerer placenta. Da halveringstiden er kortere under graviditet, anbefales det at administrere LMH i to daglige subkutane doser, og ca. hver 4. uge monitoreres med anti-Xa niveau, der 3-4 timer efter indgift bør være 0,5-1,0. Sidste terapeutiske dosis skal helst gives mindst 24 timer før fødsel, men der kan de sidste dage ændres til UFH, der har kortere halveringstid og kan gives frem til 6 timer før fødslen. Behandling af gravide med DVT må anses for at være en specialistopgave.

Tromboseprofylakse

Tromboseprofylakse vil blive beskrevet i en kommende artikel i *Rationel Farmakoterapi*.

Tablet 4. Varighed af AK-behandlingen ved DVT.

Ved temporære risikofaktorer

1. Første tilfælde: 3 måneder.
2. Recidiv: som ved permanente risikofaktorer.

Ved permanente risikofaktorer

1. Første tilfælde: 6 måneder.
2. Langvarig behandling overvejes ved:
 - Cancerpatienter indtil helbredelse.
 - Recidiv af venøs tromboembolisme.
 - Trombofili: Antitrombin mangel, homocytot faktor V Leiden mutation, homocytot protrombinmutation, kombination af trombofili, anticardiolipinantistoffer, lupusantikoagulan.

Ved idiopatiske tilfælde

Som ved permanente risikofaktorer.

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