

5.årsoppgave i stadium IV  
Medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

**Utredning og diagnostikk av dyp venetrombose ved  
Universitetssykehuset i Nord-Norge**  
- Klinisk evaluering og måling av CRP og D-dimer i  
vurdering av sannsynlighet for å utelukke DVT

Skrevet av

Ingvild Jenssen Lægreid

og

Eirin Esaiassen

MK-01

Veileder John-Bjarne Hansen

Professor Dr.med

UiTø/UNN

Tromsø, September 2006

# Innholdsfortegnelse

<b>1. Resymé</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Hemostasen</b> .....	<b>4</b>
2.1 Blodplatene og den primære hemostasen.....	4
2.1.1 Blodplatenes produksjon og sammensetning .....	4
2.1.2 Den primære hemostasen – dannelse av plateplugg.....	5
2.2 Koagulasjonssystemet – den sekundære hemostasen.....	7
2.3 Fibrinolysen.....	9
<b>3. Dyp venøs trombose (DVT)</b> .....	<b>11</b>
3.1 Epidemiologi .....	11
3.2 Etiologi .....	11
3.3 Symptomer og funn .....	11
3.4 Komplikasjoner .....	12
3.5 Diagnostikk .....	12
3.5.1 Radiologiske undersøkelser.....	12
3.5.2 Laboratorieprøver .....	13
3.5.3 Standard klinisk evaluering(Wells score) .....	14
3.6 Behandling .....	15
<b>4. Formål</b> .....	<b>17</b>
<b>5. Materiale og Metode</b> .....	<b>18</b>
<b>6. Resultater</b> .....	<b>20</b>
<b>7. Diskusjon</b> .....	<b>21</b>
<b>8. Konklusjon</b> .....	<b>26</b>
<b>9. Referanser</b> .....	<b>27</b>
<b>10. Vedlegg</b> .....	<b>30</b>
10.1 Tabeller.....	30
Tabell 1.....	30
Tabell 2.....	31
Tabell 3.....	32
Tabell 4.....	33
Tabell 5.....	34
Tabell 6.....	35
10.2 Figurer .....	36
Bilde 1: Blodplatenes morfologi .....	36
Bilde 2: Koagulasjonssystemet .....	37
Bilde 3: Det fibrinolytiske system.....	38
10.3 Registreringsskjema .....	39

## 1. Resymé

Venøs tromboembolisme(VTE) er en potensielt livstruende tilstand som rammer ca 1 av 1000 hvert år. Vanligste presentasjonsform er dyp venetrombose(DVT), med symptomer som smerter og hevelse i aktuelle ekstremitet. Diagnosen er svært vanskelig klinisk, og billeddiagnostikk er som regel nødvendig. Da bare 20-30% av de henviste har diagnosen, medfører det er stor belastning på radiologisk avdeling.

Vi har tatt utgangspunkt i en studie der en diagnostisk algoritme, bestående av Wells score og D-dimertesting, som kan brukes for å utelukke DVT i 95-97% av tilfellene. Man kan ved hjelp av dette redusere bruk av radiologisk diagnostikk med 10-30%.

Vi har gjort en retrospektiv undersøkelse av pasienter henvist til Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) i 2002-2003 med mistanke om DVT, hvor det ble gjennomført radiologisk undersøkelse, klinisk undersøkelse og måling av D-dimer og CRP.

Av 786 henviste pasienter, oppfylte 403 inklusjonskriteriene. Gjennomsnittsalder var 61,9 år, 46% var menn og 28 % fikk bekreftet diagnosen ved radiologisk diagnostikk. Negativ D-dimer hadde en negativ prediktiv verdi(NPV) på 97,1%. Kombinasjon av liten klinisk mistanke (wells score<2) og negativ D-dimer endret ikke sannsynligheten for å utelukke DVT i forhold til D-dimer alene. Negativ D-dimer og CRP i kombinasjon økte derimot NPV til 100% og kunne teoretisk redusere bruken av ultralyd med 10%. Vår studie bekrefter tidligere studiers funn med at lav Wells score og negativ D-dimer trygt kan brukes for å utelukke DVT. Videre tyder det på at D-dimer i kombinasjon med CRP kan øke NPV ytterligere. Det kreves imidlertid større studier for å kunne vise at dette er en trygg måte å gjøre det på.

Standard laboratoriemessig og eventuelt klinisk evaluering for å utelukke diagnosen hos pasienter med mistanke om DVT er nyttig for å effektivisere pasientbehandlingen og begrense ressursbruken.

## **2. Hemostasen (1,2)**

Hemostase er en kaskade av prosesser og reaksjoner som har til formål å stanse blødning etter karskade og etterhvert reparere defekten. Denne kaskaden deles inn i tre deler; primær hemostase (dannelse av plateplugg), sekundær hemostase (koagulasjon) og fibrinolyse (nedbrytning av koagelet).

### **2.1 Blodplatene og den primære hemostasen**

#### **2.1.1 Blodplatenes produksjon og sammensetning**

Blodplatene produseres i beinmargen fra megakaryocytter(3) ved fragmentering av deres cytoplasma. Det genereres 2000-3000 blodplater per megakaryocyt. Forløperen til megakaryocytten, megakaryoblasten, dannes fra differensiering av den hematopoietiske stamcelle. Megakaryocytten er en diploid celle. I utviklingen til en moden celle replikeres kjernen uten celledeling (hyperploid 16 til 60N DNA), og cytoplasma utvides med syntese av cytoskjelett, blodplatespesifikke sekretoriske granuler og membrankomponenter som er viktig i produksjonen av blodplater. Utviklingen til en moden megakaryocyt tar timer til en dag. Produksjonen av granuler skjer i Golgi-apparatet og oppstår etter opptak av spesifikke plasmaproteiner. Når syntetiseringen av proteiner og sammensetningen av granulene er fullstendig, starter megakaryocytten frigjøringen av blodplater. Frigjøring av blodplater skjer etter folding og utvidelse av proplater. Initialt dannes det utløpere fra megakaryocytten i form av tykke pseudopodier som forlenges til tynne microtubuli som folder seg til et omfattende nettverk. Langs disse microtubuli skjer det en aktiv transport av mitokondrier, granuler og organeller som migrerer til nærmeste blodplate.

Strukturen til blodplaten er representert ved glycoproteiner på overflaten. Glycoproteinene har en sentral rolle i adhesjon og aggregering av blodplatene i hemostasen. Blodplatenes plasmamembran danner flere invaginasjoner på overflaten og danner åpne kanaler som har kontakt med det ytre miljø. Hensikten er å øke den reaktive overflaten hvor proteinene som deltar i koagulasjonen absorberes og hvor signalmolekylene frigjøres. De negative ladede membranfosfolipidene på overflaten spiller en viktig rolle i koagulasjonen og katalyserer omdannelsen av koagulasjonsfaktor X til Xa og protrombin til trombin. Blodplatenes indre har et velutviklet cytoskjelett og foruten mitokondrier og lysosomer er cellen dominert av to

ulike typer granuler, dense granuler, som sees tette ved elektronmikroskop, og  $\alpha$ -spesifikke granuler. Ved aktivering av blodplatene vil granulene frigjøre sine aktive metabolitter ved diffusjon over membranen. Partiklene i granulene har en sentral rolle i hemostasen. Alfagranulene inneholder proteiner som von Willebrand Faktor (vWF), fibrinogen, trombospodin, platelet derived growth factor (PDGF), albumin, fibronectin, platelet factor 4,  $\beta$ -tromboglobulin, plasminogen activator inhibitor I (PAI1), faktor V og faktor VIII (figur 1). Von Willebrand factor VWF er et stort, komplekst multimer molekyl, som i tillegg til syntese i megakaryocyten også syntetiseres i endotelcellene, hvor det lagres i Weibel- Palade legemer. VWF er involvert i adhesjon av blodplatene til karveggen og plateaggregeringen. Adhesjonsproteiner er fibrinogen (Fg), fibronectin (Fn), vibronectin (Vn) og trombospodin-1 (TSP-1). I hemostasen vil disse knyttes til reseptorer ved sekresjon og direkte delta i utviklingen av platepluggen. Plasminogen activator inhibitor I (PAI-1) deltar i reguleringen av fibrinolysen. Mitogene faktorer er platelet derived growth factor, (PDGF), transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), platelet-derived epidermal growth factor (PDEGF) og insulin-like growth factor-1 (IGF-1). Disse er alle involvert i kjemotakse, proliferering og modning av celler. Dense granuler inneholder  $Ca^{2+}$  og små molekyler som serotonin, adrenalin, ATP og ADP.  $Ca^{2+}$  er nødvendig kofaktor for plateaggregeringen og fibrindannelsen. Serotonin har reseptorer på karetts endotelceller og frigjøring fører til vasokonstriksjon og økt karpermeabilitet. ADP promoterer plateaggregeringen, mens ATP virker på  $P2X_1$  og deltar i platenes kollageninduserte aktivering.  $P2X_1$  er en purinerg reseptor som sitter i platenes cellemembran. Ved binding av ATP settes det i gang en kaskadereaksjon som ender i økt frigjøring fra platenes granuler.

Regulering av megakaryocytprolifisering og differensiering skjer hovedsakelig ved hjelp av Trombopoietin (TPO), et enzym som hovedsakelig produseres i lever og nyre. Regulering skjer via binding til c-mpl reseptor på blodplatene. Nivået av fritt TPO i plasma reguleres av antall sirkulerende blodplater og megakaryocytter i beinmargen og deres forløpere. Det vil si at dersom platetallet synker vil TPO øke og stimulere megakaryocytopoiesen.

### **2.1.2 Den primære hemostasen – dannelse av plateplugg**

Platenes hovedfunksjon er knyttet til dannelse av mekanisk plateplugg ved normal hemostase som respons på karskade. Sentralt i denne reaksjonen er adhesjon, sekresjon og aggregasjon av platenes i tillegg til prokoagulant aktivitet. Platenes har imidlertid ikke evnen til å skille

mellom dissekert kar etter karskade og overflatiske lesjoner i karveggen som resultat av aterosklerotiske lesjoner. Resultatet blir dermed at platene også adherer seg til lesjoner i intakt vegg og forårsaker trombedannelse. Dette resulterer i okklusjon og dermed stopp i blodforsyningen.

Ved karskade vil blodplatene initialt binde seg til subendotelialt bindevev. Binding skjer ved hjelp av von Willebrands faktor i plasma som binder eksponert kollagen i karveggen. Interaksjon med platene kan dermed finne sted via binding til glycoproteinreseptor-kompleks GPIIb/IIIa i platemembranen. Aktiviteten til glycoproteinreseptorene er avhengig av shear stress i karet. I arterioler hvor det er moderat til høyt shear stress er interaksjonen helt avhengig av binding til von Willebrand factor. I vener hvor shear stress er lavt kan adhesjonen skje direkte med proteiner i subendoteliale matrix som kollagen og fibrinogen, men mye tyder på at vWF også støtter denne interaksjonen. Interaksjonen initierer en oppsamling av sirkulerende plater ved karskaden. Von Willebrand-glycoprotein Ib- komplekset inducerer en mild plateaktivering i form av økning av intracellulær  $Ca^{2+}$  som i sin tur aktiverer intracellulære integriner nødvendig for stabil plateaggregering. Binding mellom von Willebrand og GPIIb er reversibel og gjør at platene ruller bortover karstedet før de via egen kollagenreseptor GPIIb/IIIa på overflaten av platene binder irreversibelt til kollagen i karet. GPIIb/IIIa vil så aktiveres og videre føre til aktivering av platene ved å binde fibrinogen og dermed indusere plateaggregering. Platene aktiveres av  $TxA_2$ , trombin, kollagen og ATP. GPIIb/IIIa binder også von Willebrand faktor i sirkulasjonen og forsterker dermed plateadhesjonen. Under aktivering vil platene endre struktur hvor de inntar en sfærisk form og sende utløpere i form av lange pseudopodier som forsterker interaksjonen mellom platene. Eksponering av kollagen og dannelse av trombin fra protrombin resulterer i at granulene i platene tømmer sitt innhold ved diffusjon ut av platemembranen. Kollagen og trombin aktiverer platenes prostaglandinsyntese. Dette skjer via aktivering av G-protein koblete reseptorer som trombin reseptor  $PAR_1$  og  $PAR_4$ , tromboxan  $A_2$  reseptor TP og ADP reseptor  $P2Y_1$ . Binding resulterer i aktivering av Protein kinase C, et enzym som spalter membranfosfolipid fosfatidylinositol til inositoltrifosfat ( $IP_3$ ) og membranbundet diacylglycerol.  $IP_3$  binder til intracellulære  $Ca^{2+}$ -kanaler og øker fritt  $Ca^{2+}$  i cytoplasma. Økt  $Ca^{2+}$ -nivå i cytoplasma resulterer i aktivering av en rekke  $Ca^{2+}$ -avhengige prosesser som Calmodulin- avhengig aktivering av Calmodulin-avhengig kinase og diacylglycerol- $Ca^{2+}$ -mediert translokasjon og aktivering av protein kinase C. Dette fører til en rekke prosesser med tømming av granulenes innhold og aktivering av fosfolipase  $A_2$  med dannelse av tromboxane  $A_2$  fra arakidonsyre.  $TxA_2$  har positiv feedback på plateaktiveringen. Granulenes aktive

metabolitter vil aktivere nye plater og det oppstår dermed en amplifisering og rask rekruttering av plater i dannelsen av platepluggen. ADP er en viktig mediator for den videre adhesjonen av plater. ADP binder purinerge reseptorer, P2X<sub>1</sub>, P2Y<sub>1</sub> og P2Y<sub>12</sub> som spiller en viktig rolle i potensering av plateaktivering. ADP forårsaker også strukturell endring i platene ved at de øker i størrelse og dermed gjør at de lettere kommer i kontakt med hverandre. Platepluggdannelsen er under tett regulering. Dette for å hindre hemostase på friskt endotel. Denne reguleringen skjer ved hjelp av produksjon av platehemmere som prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) og nitrogenmonoksid(NO). Prostacyclin inducerer økning i intracellulær cAMP som fører til nedsatt intracellulær Ca<sup>2+</sup>-konsentrasjon via fosforylering og inaktivering av Ca<sup>2+</sup>-pumpe og fosforylering av IP<sub>3</sub> reseptor som resulterer i nedsatt Ca<sup>2+</sup> frigjøring. NO, produsert av endotelcellene diffunderer gjennom membranen til platene og aktiverer guanylyl cyclase som fører til økt cGMP-dannelse som også gir økt cAMP og dermed inhibisjon av plateaggregeringen.

Blodplatene har i tillegg til dannelsen av platepluggen en prokoagulant funksjon og er dermed med på å initiere koagulasjonen. Fosfolipidene på overflaten av platene fungerer som en katalyserende overflate. Ved aktivering av platene vil det skje en reorganisering av fosfolipidene slik at de negativt ladede fosfolipidene på indre lag av cellemembranen blir eksponert på overflaten, spesielt fosfatidylserin (PS). Fosfolipidene danner kompleks med Ca<sup>2+</sup> og utgjør et ideelt sete for koagulasjonsprosessen.

## 2.2 Koagulasjonssystemet – den sekundære hemostasen

Koagulasjonen er et biologisk amplifiseringssystem som innebærer en kaskade av enzymatiske reaksjoner som til slutt kulminerer i dannelsen av trombin. Trombin er et enzym som omdanner plasma fibrinogen til fibrin. Fibrin danner et nettverk av tråder som omslutter plateaggregatet og omdanner den relativt ustabile platepluggen til en definitiv stabil hemostatisk plugg. Mediatorene for reaksjoner, koagulasjonsfaktorene, er en rekke proteiner som fungerer som proenzymer, regulatorproteiner eller kofaktorer i prosessen. Aktivering av koagulasjonskaskaden trigges av Tissue factor TF lokalisert perivaskulært. Ved karskade vil ekstravaskulært TF(kofaktor) eksponeres og binde faktor(F) VII/FVIIa, og det aktive enzymkomplekset FVIIa-TF aktiverer FX og FIX. Små mengder FXa interagerer med partielt aktivert FV eksponert på kollagen-aktiverede blodplater som katalyserer omdannelsen av mer FVII til FVIIa. Aktiverte blodplater uttrykker fosfatidylserine (PS) på overflaten, og FXa danner kompleks med eksponert FVa, PS og protrombin og danner små mengder trombin.

Disse små mengder trombin amplifiserer koagulasjonen ved å aktivere kofaktor FVIII og FV til henholdsvis FVIIIa og FVa. FVIII er et protein som syntetiseres i leverens hepatocytter og sirkulerer i plasma bundet til von Willebrand faktor. FVIIIa bindes til FIXa og sammen med FVa vil de generere store mengder trombin ved å binde Fxa(figur2).

Trombin hydrolyserer fibrinogen som fører til frigjøring av fibrinopeptider A og B som danner fibrinmonomerer. Fibrinmonomererne bindes spontant ved hjelp av hydrogenbindinger og danner et tynt nettverk av uløselige fibrinpolymerer. FXIII aktiveres av trombin og Ca og stabiliserer fibrinpolymerene med dannelsen av kovalente kryssbindinger.

Det er særdeles viktig at trombins funksjon begrenses til skadestedet. Dette for å hindre koagulasjon og dermed trombedannelse i friske kar. Det finnes derfor en rekke fysiologiske hemmere av koagulasjonen. Fysiologiske antikoagulanter deles inn i to grupper; de som hemmer serin proteaser i koagulasjonen og de som er involvert i destruksjon av aktiverte koagulasjonskofaktorer FVa og FVIIIa. Mangel på noen av disse hemmerne er assosiert med høy risiko for trombedannelse. I tillegg til disse spesifikke inhibitorer finnes det en rekke uspesifikke mekanismer involvert. Eksempel er degraderingen av aktiverte koagulasjonsfaktorer i leveren og eliminasjon av fritt trombin etter hvert som det binder seg til fibrin og fibrindegraderingsprodukter.

Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) deltar i hemming av koagulasjonen ved å inhibere FVIIa i dannelsen av TF-FVIIa komplekset. TFPI binder seg til FXa og danner kompleks. Dette komplekset vil igjen binde TF-FVIIa og bundet sammen vil både FVIIa og FXa inhiberes. Mesteparten av TFPI er assosiert med endotelceller og antas å syntetiseres fra disse, og resterende mengder finnes i plasma og blodplater.

I plasma finnes en rekke hemmere av serin protease- koagulasjonsfaktorer og trombin. Av disse er antitrombin og heparin kofaktor II de mest potente. Antitrombin er et enzym som hovedsakelig produseres i leveren. Antitrombin danner stabilt kompleks med flere serin protease koagulasjonsfaktorer, da spesielt trombin, men også i noen grad FIXa, FXIa, FXIIIa og kallikrein. Kompleksdannelsen vil raskt føre til inaktivering og eliminasjon fra sirkulasjonen via leveren. Heparin kofaktor II har høy konsentrasjon i plasma og ved å danne kompleks med trombin hemmer den dermed aktiviteten til trombin i koagulasjonen. Andre mindre viktige serin protease-hemmere som kan nevnes er protein Z og protein Z-avhengig inhibitor, alfa-1-antitrypsin, C1-eterase inhibitor,  $\alpha_2$ -antiplasmin og  $\alpha_2$ -macroglobulin.

Hemming av kofaktorer FVa og FVIIIa skjer hovedsaklig ved hjelp av protein C pathway. Protein C er et vitamin K-avhengig serin protease som utøver sin antikoaguleringsfunksjon



ved å aktiveres til APC. Aktivering skjer ved hjelp av trombin som ved å binde trombomodulin på endotelcellene dermed kan binde og aktivere protein C. Trombomodulin er en integral transmembranreseptor på endotelcellene. Ved å danne kompleks og binde trombin hindrer den trombin i å binde sine prokoagulante substrater (fibrinogen, FV, FVIII, FXIII og blodplaterreseptorer involvert i aggregeringen) i tillegg til at den hjelper trombin å binde Protein C. APC utøver sin funksjon ved å binde Protein S bundet til fosfolipidoverflaten til aktiverte blodplater. Protein S syntetiseres i leveren og finnes i plasma delvis i fri form og delvis i kompleks med C4b-binding protein. Både fri og bundet form binder effektivt til negativt ladede aminosyrer på aktiverte blodplater. Binding av APC til protein S øker protein C's antikoagulante funksjon. APC hemmer FVa og FVIIIa ved å kløyve spesifikke domener som dermed ødelegger deres bindingskapasitet til henholdsvis Fxa og FIXa.

## 2.3 Fibrinolysen

Fibrinolysen er i likhet med koagulasjonen, en normal respons på karskade. Det fibrinolytiske system er ansvarlig for proteolytisk eliminering av fibrin, endeproduktet i koagulasjonen og fibrinogen. Aktiviteten til det fibrinolytiske system kan affisere størrelsen av tromben og bestemme hvor lenge tromben befinner seg i karet. Det viktigste enzymet i denne prosessen er plasmin. Plasmin har evnen til å hydrolysere fibrinogen og fibrin, men også FV og FVIII. Plasmin genereres fra proteolytisk kløyving av plasminogen katalysert av vevs-spesifikk plasminogen aktivator (tPA) eller urokinase-spesifikk plasminogen aktivator (uPA). tPA syntetiseres, lagres og sekreseres fra endotelcellene i karveggen. tPA har en kort halveringstid i sirkulasjonen, og den korte levetiden skyldes raskt opptak i leveren og raske inhiberende effekt til plasminogen aktivator inhibitor -1 (PAI-1). tPA er en serinprotease hvor dens aktivitet er avhengig av binding til fibrin. Aktivering skjer ved binding av tPA og plasminogen til fibrin. Fibrin virker dermed som en kofaktor for plasminogenaktivering og som substrat for generering av plasmin. Nødvendigheten av fibrin for aktivitet gjør også at dannelsen plasmin blir begrenset til hemostasepluggen. Fibrinolysen kan deles inn i to faser. Første fase innebærer binding av tPA og plasminogen til fibrin. De to bindesettene er nært lokalisert og gjør at tPA enkelt kan omdanne plasminogen til plasmin. Plasminet generert i første fase av fibrinolysen kløyver fibrin etter lysin og arginin residuer og danner dermed karboxyterminaler til disse respektive aminosyrene. Disse har en sterk affinitet for plasminogen og gjør at det rekrutteres store mengder substrat i form av plasminogen som

dermed effektiviserer fibrinolysen (figur 3). Ved fase to er det dermed dannet grunnlag for massiv degradering av fibrin og fibrinogen. Fibrinogen består av to identiske subenheter, som hver inneholder tre polypeptidkjeder ( $A\alpha$ ,  $B\beta$  og  $\gamma$ ) som er bundet sammen ved disulfidbindinger. Fibrin dannes ved kløyvning av fibrinopeptider A og B og hver fibrinmonomer består av tre bundne  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\gamma$ -kjeder. Fibrinet og fibrinogenet nedbrytes til små løselige proteiner, såkalt fibrindegraderingsprodukter. Prosessen starter med kløyvning av peptidbindingene i fibrin og fibrinogen. Proteolysen av fibrinogen skjer ved spalting av små peptider fra fibrinogenet, fragment A, B og C, fra  $A\alpha$ -kjeden, noe som resulterer i dannelsen av fragment X. Nedbrytning av fibrin og fibrinogen skjer så ved frigjøring av flere D fragmenter, der de opprinnelige kjedene fortsatt er bundet av disulfidbindinger og kalles henholdsvis Y og E fragmentet. Trombin aktiverer FXIII og FXIIIa vil så gjøre en inter- og intramolekylær transamidering av  $\alpha$  eller  $\beta$ -kjedene. Aktiviteten til plasmin vil så generere karakteristiske D-dimer, D-dimer-E fragmenter, oligomerer av fragment X og Y, og fragment X, Y, D og E.

D-dimer er altså degraderingsprodukter til kryssbundet fibrin og nivået øker i plasma hos pasienter med akutt DVT.

Fibrinolysen hemmes av en rekke faktorer, der den viktigste utgjør hemmingen av tPA av PAI-1. PAI-1 sekreseres først og fremst av endotelcellene, men også av platenes  $\alpha$ -granuler. I plasma sirkulerer det i en aktiv fri form og inaktivt bundet til tPA. PAI-1 binder og inaktiverer fritt tPA, men kan også binde fibrinbundet tPA, men mindre effektivt. Plasmin hemmes av  $\alpha_2$ -Antiplasmin og Lipoprotein A. Plasminmodifisert  $\alpha_2$ -Antiplasmin kan i tillegg binde plasminogen og fibrin.  $\alpha_2$ -Antiplasmin kan dermed forsinke fibrinolysen og ved å redusere plasminogenaktivering og ved å binde seg til lysin-residuene i fibrin dermed maskere bindingssetene til plasminogen. Den siste mekanismen kan imidlertid lett overkommes av plasminogen da deres affinitet til lysin-residuene i fibrin er mye høyere enn for  $\alpha_2$ -Antiplasmin. Lipoprotein A har strukturelle likheter med plasminogen og kan mimikere deres funksjon da ved å binde fibrin(ogen) eller tPA og dermed hemme fibrinolysen. Det vil dermed også indirekte kunne øke PAI-1 ekspresjonen. Trombin vil også hemme fibrinolysen ved å aktivere carboxypeptidase B, også kalt TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor). Aktiveringen er avhengig av tilstedeværelse av trombomodulin. TAFI hemmer fibrinolysen ved å fjerne lysinresiduer ved karboxyl-terminalen som er dannet i plasminkatalyserte nedbrytningen av fibrin. Dermed fjernes bindingssetene for plasminogen og tPA.

## **3. Dyp venøs trombose (DVT)**

### **3.1 Epidemiologi**

Årlig insidens er 1-2 pr 1000. Insidensen øker betydelig med økende alder, fra 1 av 10.000 hos personer i alderen 20-30 år, til 5 av 1000 hos de over 80. Det sees også høyere insidens om vinteren enn om sommeren. Omlag halvparten av trombene er idiopatiske. (4)

### **3.2 Etiologi**

VTE er en potensielt livstruende sykdom som har mange årsaker, men få spesifikke symptomer og tegn. Det er sammensatt etiologi der forstyrrelser i blodets sammensetning/koagulasjonssystem, defekter i karvegg og/eller blodets strømningsforhold (Virchows triade) kan føre til utvikling av venøs trombose. Det finnes flere kjente kliniske risikofaktorer. Immobilisering er en viktig risikofaktor for DVT, og rundt 20% av tilfellene skyldes dette. Cancersykdom disponerer også for VTE, og det beregnes at hos 15-25% av alle tilfeller ligger det cancersykdom bak. Av de som tidligere har hatt VTE, får 7% en ny episode innen 6 måneder til tross for antikoagulant behandling(4). IBD, nefrotisk syndrom, fedme, hjertesvikt, polycytemi, graviditet/post-partum, P-piller og medfødte feil i koagulasjonssystemet øker også risikoen(5). For eksempel vil faktor V Leiden mutasjon øke risikoen for DVT, 5 ganger økt risiko ved heterozygositet og 50-80 ganger økt risiko ved homozygositet(6).

Ofte er det et samspill mellom flere faktorer som utløser dannelsen av en trombe.

### **3.3 Symptomer og funn**

Det er ofte sparsomt med symptomer, og kliniske symptomer for DVT sees ofte ved andre tilstander. Kjente symptomer er ødem/hevelse i aktuelle ekstremitet, smerter, tyngdefølelse og erythem. Det kan finnes palpasjonsømheter i tykkleggen, Homans tegn (smerter ved dorsifleksjon av ankelledd), økt hudtemperatur og økte venetegninger/venestuvning. Ingen symptomer/kliniske funn er spesifikke for DVT. Dette vanskeliggjør diagnostikken i mange tilfeller(7).

## 3.4 Komplikasjoner

Lungeemboli er en fryktet komplikasjon til DVT. Lungeemboli gir symptomer som tungpusthet, brystmerter og sjokk. Hos mange er dette første manifestasjon på VTE. Dette kommer ofte plutselig, og det er vanskelig å forebygge når pasienten ikke har hatt symptomer på DVT. Lungeemboli er en alvorlig tilstand som raskt kan føre til død.

Studier viser at omlag 30-50% av de med symptomgivende DVT utvikler posttrombotisk syndrom(PTS). Dette oppstår som følge av skade på veneklaffene og/eller persisterende okklusjon. PTS kan være svært plagsomt med kronisk hevelse, smerter, misfarging, ulcerasjon og nekrose. I ekstreme tilfeller kan amputasjon bli nødvendig(5).

## 3.5 Diagnostikk

Tidligere var venografi den vanligste metoden i diagnostikk av DVT, men er i de senere år i stor grad blitt erstattet av ultralyd. Ultralyd er i dag standard undersøkelse hos pasienter hvor det er reist mistanke om DVT. Det er de senere år også presentert diagnostiske algoritmer med klinisk undersøkelse og blodprøver for forenkling av diagnostikken(8).

### 3.5.1 Radiologiske undersøkelser(9)

3.5.1.1. **Ultralyd** av de dype vener er den mest brukte radiologiske undersøkelsen ved mistanke om DVT. Undersøkelsen blir gjort med kompresjonsteknikk og fargedoppler. Den er bedre for visualisering av proximale (v.poplita, v.femoralis og v.ilica interna) enn distale vener, men med dagens utstyr kan de dype venene på leggen visualiseres hos de fleste pasienter. På leggen undersøkes vv.tibiales posteriores og vv.fibulares.

Ved en fersk trombe ses en dilatert vene som ikke er komprimerbar, ofte med ekkoholdig lumen og fravær av fargesignaler. Når det ikke finnes DVT, kan ultralyd i noen tilfeller avsløre andre årsaker til symptomene. Dette kan f.eks. være rumpert Bakers cyste eller muskelhematom.

Ultralyd er en ressurskrevende undersøkelse som tar tid, og er avhengig av at undersøker har tilstrekkelig kunnskap og erfaring.

Pga at dype vener distalt i blant visualiseres dårlig med ultralyd, får en av og til inkonklusive resultater etter denne undersøkelsen. Ultralyd brukt i diagnostikken av DVT har en sensitivitet på 93% for proksimale tromber, for distale tromber er testegenskapene mye dårligere med en

sensitivitet på 64%. Samlet spesifisitet er 94%(10). Hvis det er sterk klinisk mistanke om DVT, og ultralyden negativ eller inkonklusiv er det vanlig å gå videre med venografi.

3.5.1.2 **Venografi** er fremdeles regnet som gullstandard i DVT-diagnostikken. Her er sensitivitet 100% og spesifisitet 96%(11). Ved venografi settes det kontrast i en perifer vene på foten, deretter tas det røntgenbilder av aktuelle ekstremitet og fylningen av de dype vener vurderes. Ved hjelp av denne metoden kan man visualisere distale og proximale vener. Det er dog ikke ideelt, pga at det er invasivt, koster mer og det finnes risiko assosiert med bruk av kontrastmiddel (allergiske reaksjoner, nyreskade, kontrastinduserte tromber.) Det er også en tilleggsbelastning med stråling. (9)

### 3.5.2 Laboratorieprøver

#### 3.5.2.1 D-dimer

D-dimer er som tidligere beskrevet, et degenerasjonsprodukt i fibrinolysen. Denne kan måles ved ulike metoder. Det som regnes som metoden med færrest falsk negative er ELISA-testen. Denne tar imidlertid lenger tid å analysere enn andre tilgjengelige tester.

D-dimer har høy sensitivitet, men lav spesifisitet. Den har imidlertid høy negativ prediktiv verdi, og er en god test for å utelukke DVT.

I Tromsø brukes en metode med monoklonalt antistoff (LIA)(12). Denne er turbidimetrisk og fullt automatisert. Det gjøres fotooptisk måling av agglutinasjonsraten til antistoffkledte latexpartikler. Svar kan gies innen en time.

Høy D-dimer har ofte en annen årsak enn DVT og lungeemboli, slik at en positiv D-dimer er aldri diagnostisk for disse tilstandene. Andre årsaker til forhøyet D-dimer er bl.a. hjerneslag, kreft, DIC, operasjoner og diverse akutte tilstander.

#### 3.5.2.2 CRP

C-reaktivt protein er en uspesifikk markør for inflammasjon. Ved DVT vil en få en lokal inflammasjon i forbindelse med tromben. Det er gjort studier på nytten av CRP i diagnostikken av DVT. Thomas et al. studie gav en sensitivitet på 100 % og en spesifisitet på 52%(14). Jossang og Rundes studie fra 1992 viste også en sensitivitet på 100%(13). Begge studier konkluderer med at CRP er en billig test for å ekskludere DVT.

Mindre optimistiske resultater har senere vært vist av Wong et al(15) (sensitivitet på 84% og spesifisitet på 62%) og Syrjala et al(16) (Sensitivitet fra 32-72% etter lokalisasjon av DVT).

Bured et al(17) gjorde på grunnlag av to mindre studier(13,14) som antyder at negativ CRP kan brukes for å utelukke DVT, en studie med måling av CRP i tillegg til billeddiagnostikk. Studien viser at sammenlignet med D-dimer, er CRP et dårligere verktøy for å utelukke DVT, og bruk av CRP i diagnostikken anbefales ikke.

### **3.5.3 Standard klinisk evaluering(Wells score)**

Wells score er et redskap utviklet av Wells et al. for bruk i diagnostikk av DVT. Wells et al. presenterte første utkast til dette skjemaet i 1995. Skjemaet ble da brukt alene, og det ble konkludert med at man kunne unngå serietesting med ultralyd hos de som ble vurdert til å ha lav risiko for trombose. (18)

I 1998 kom en ny artikkel fra Wells der det første skjemaet ble forenklet, siden det første viste seg å være tungvint å bruke i klinikken. Her hadde kun 5% av pasientene med lav Wells score DVT(19).

Vi har tatt utgangspunkt i Wells skjema i artikkelen fra Wells et al i 2003(8). Det er slik det fremstår nedenunder. I denne artikkelen presenteres en utredningsalgoritme som består av Wells skjema sammen med D-dimer. Artikkelen konkluderer med at disse to brukt sammen kan med stor sikkerhet utelukke DVT hos en gruppe pasienter uten å bruke radiologisk testing (NPV 96,1%).

Wells score ble tidligere delt i tre kategorier; lav(0-1), intermediær(2-3) og høy risiko(>3) for DVT, og mange av de tidligere studiene opererer med denne inndelingen.

Nå deles pasientene bare i to kategorier; DVT lite sannsynlig(0-1) og DVT sannsynlig. I gruppen hvor DVT bedømmes til å være lite sannsynlig, vil en negativ D-dimer med stor sikkerhet (NPV 96,1%) utelukke diagnosen(8).

## Wells skjema

Aktiv cancer (pasienten har fått behandling i løpet av de siste 6 måneder)	1
Paralyse, parese eller nylig immobilisering pga gipset underekstremitet	1
Sengeliggende $\geq 3$ siste dager eller omfattende kirurgi de siste 12 uker	1
Lokal ømhet langs utbredelsen til det dype venesystemet	1
Hele benet er hovent	1
Hoven legg som er minst 3 cm større enn den ikke-affiserte legg	1
Ødem begrenset til affiserte ekstremitet	1
Kollaterale superfisielle vener (Ikke varicer)	1
Tidligere dokumentert DVT	1
Alternative diagnoser som er minst like sannsynlig som DVT	-2
Wells score	????

Wells skjema er enkelt i bruk. Det inneholder 10 punkter som det scores på etter undersøkelse av pasienten. Det er punkter for risikofaktorer, funn ved undersøkelse og et punkt for alternativ diagnose. Hvert positivt punkt scorer 1 poeng, punktet om alternative diagnoser -2. Man tar opp anamnese og undersøker pasienten, deretter summerer man opp poengene.

### 3.6 Behandling

Behandling av DVT har som mål å hindre at tromben blir større, hindre tilbakefall og å hindre lungeemboli.

Ved akutt DVT anbefales det antikoagulant behandling med LMWH eller ufraksjonert heparin i minst 5 døgn. Man starter samtidig peroral antikoagulasjon(VKA). Når INR er i behandlingsområder mellom 2 og 3, seponeres heparinbehandlingen. Behandlingstiden med peroral antikoagulasjon varierer med utløsende årsak, risikofaktorer og trombens lokalisasjon. Behandlingen kan variere fra 3 måneder til livslang.

Proximale tromber med kort symptomvarighet, kan behandles med lokal, kateterbasert trombolytisk behandling. Hensikten med dette er å redusere risikoen for utvikling av PTS og lungeemboli(20).



## **4. Formål**

Av pasienter henvist til radiologisk diagnostikk med spørsmål om DVT, har bare mellom 20 og 30% diagnosen(18). Det henvises rundt 400 pasienter hvert år med denne problemstillingen til UNN. Radiologisk avdeling bruker mye tid og ressurser på denne pasientgruppen.

Wells et als studie og flere andre senere, har vist at bruk av et enkelt scoringskjema i kombinasjon med blodprøver (D-dimer), med stor sikkerhet kan utelukke diagnosen hos en gruppe pasienter uten hjelp av radiologiske tester. Hos pasienter med lav pretest sannsynlighet for DVT og negativ D-dimer, vil man med stor sikkerhet kunne utelukke diagnosen uten å gjøre ultralyd eller venografi.

I en metaanalyse av 12 studier med mer enn 5000 pasienter, fant Fancher et al.(21) at hos pasienter med lav eller moderat pretest sannsynlighet for DVT og negativ D-dimer, var 3 måneders insidens av DVT 0,4%. De konkluderer med at hos de med lav eller moderat risiko etter klinisk score og negativ D-dimer, er det trygt å ikke utrede videre med ultralyd eller venografi.

Vi har tatt utgangspunkt i studien til Wells et al(8) i 2003. Denne algoritmen har ikke vært tatt i bruk ved UNN. Hos alle hvor en mistenker DVT, er det blitt utført enten ultralyd, venografi eller begge deler.

Vi ønsket å finne ut om Wells resultater stemte for en gruppe pasienter ved UNN, og om man ved å ta i bruk denne diagnostiske algoritmen kan unngå en del billeddiagnostikk. Dette kan være både ressursparende og bedre logistikken i behandlingen.

Vi ønsket å finne ut i hvilken grad det var gjort en god klinisk undersøkelse av sykehuslege og tatt relevante blodprøver før pasienten ble sendt til radiologisk avdeling for diagnostikk. Vi ville bruke opplysninger i journalen til å gi hver enkelt pasient en Wells score for å kunne beregne testegenskapene til denne testen. Vi ville også bruke de innhentede dataene til å beregne testegenskapene til D-dimer og CRP i diagnostikken av DVT.

Vi håpet å gjennom denne studien kunne vise det samme som Wells et al. Vi ønsket også å se om CRP brukt sammen med D-dimer kunne øke sikkerheten i utredningen ytterligere.

## **5. Materiale og Metode**

Vi har registrert pasienter henvist til radiologisk avdeling ved UNN med mistanke om dyp venetrombose i 2002 og 2003. Henvisningene gjaldt både inneliggende pasienter og pasienter henvist fra primærhelsetjenesten.

Henviste pasienter er hentet i Tris2000 ved hjelp av søk med ULVEXI, ULEXI og RGVEXI (Norsk radiologisk kode). Det kan ikke utelukkes at det finnes noen flere, men da er disse ikke kodet korrekt. Pasienter med verifisert lungeemboli, som var henvist for å lete etter embolikilde i de dype vener, ble ikke tatt med. Dette pga de ikke hadde symptomer som gav mistanke om DVT.

Følgende variabler ble undersøkt hos pasienter henvist til billeddiagnostikk: Kjønn, alder, henvisende lege, symptomlokalisasjon, tidspunkt for klinisk undersøkelse og blodprøver i forhold til billeddiagnostikk, Wells score etter klinisk undersøkelse, resultater av blodprøver og til slutt resultat av den radiologiske undersøkelsen (Vedlegg 1).

På de pasientene hvor det forelå elektronisk rekvisisjon ble det scoret Wells etter opplysninger i rekvisisjonen. På grunn av at det ofte var lite opplysninger i de elektroniske rekvisisjonene, samt at det var mange uten elektronisk rekvisisjon, ble det gjort gjennomgang av journalen i DIPS for hver enkelt pasient. Det ble slått opp på undersøkelsesdatoen, og sett etter journalnotat vedrørende DVT-mistanken. Det ble registrert om pasienten var undersøkt av sykehuslege, og hvis de var det, om det var før eller etter den radiologiske undersøkelsen. Etter Wells score er pasientene delt i to grupper; de med lav pretest sannsynlighet for DVT (0-1) og de med høy sannsynlighet ( $\geq 2$ ). Blodprøvesvar er også hentet i DIPS. Her er det også gjort et poeng av å registrere klokkeslett for radiologisk test og blodprøvetaking.

Hvis rekvisisjonen er skrevet av sykehuslege har vi gått ut fra at denne har undersøkt pasienten på forhånd. Der hvor det ikke foreligger elektronisk rekvisisjon, har vi gått ut fra at pasienten er henvist fra allmennlege om ikke andre opplysninger tilsier noe annet. Symptomlokalisasjon er proximal hvis symptomene involverer kneet eller høyere. Distale symptomer er under knenivå.

I Wells skjema kan det være en del overscoring eller underscoring pga lite detaljerte beskrivelser av symptomene. Er hevelsen beskrevet til å inkludere låret, er det scoret på hele benet hovent. Står det at leggen er hoven, er det scoret på ødem. Står det svært hoven, er det i tillegg scoret på hoven legg med omkrets 3 cm større enn ikke affisert legg. I noen tilfeller

foreligger også tall etter omkretsmåling. Det er da selvfølgelig scoret etter disse opplysningene.

Alle oppgitte smerter er blitt scoret som smerter langs det dype venesystemet. For cancer, paralyse, gipsing, kirurgi er det scoret hvis det finnes opplysninger om dette i journalen.

Alternative diagnoser minst like sannsynlig er scoret når undersøkende lege eller radiolog har nevnt at dette nok er mer forenelig med noe annet ut i fra kliniske funn.

Av 786 pasienter, ble 403 inkludert i studien. De som ble ekskludert, var pasienter hvor det ikke var rekvirert relevante blodprøver, da CRP og D-dimer.

Innsamlede data ble registrert i SPSS versjon 12.0, og det ble gjort deskriptiv statistikk ut fra dette. Testegenskaper for diagnostiske tester med hensyn på sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV) ble beregnet ved hjelp av 2 x 2 tabeller med sanne positive (SP), falske positive (FP), sanne negative (SN) og falske negative (FN).

Sensitivitet viser testens evne til å fange opp de som virkelig er syke, gitt av formelen  $SP/(SP+FN)$ . Spesifisitet er en tests evne til å identifisere de som i virkeligheten er friske, formel  $SN/(SN+FP)$ . PPV er sannsynligheten for at en med positiv test er syk, gitt av formel  $SP/(SP+FP)$ . NPV gir sannsynligheten for at en med negativ test ikke har sykdommen, formel  $SN/(SN+FN)$

Kombinasjon av to *uavhengige* tester som begge har høy negativ prediktiv verdi (NPV) for en tilstand, er veldig nyttig for å kunne utelukke sykdom. Hvis en test har høy sensitivitet, vil også NPV være høy.

## **6. Resultater**

Av de 403 pasientene var det 113(28%) som fikk bekreftet diagnosen DVT. Hos 70% av disse var tromben lokalisert proximalt. Litt over halvparten var undersøkt av sykehuslege før billeddiagnostikk (Tabell 1).

Ved bruk av Wells skjema hos pasienter med mistanke om DVT, er det lokal ødem i affisert legg, ømhet og signifikant hevelse som scores hyppigst, henholdsvis 66,7%, 60,8% og 46,2% (Tabell 2).

Av tabell 3 fremgår det at hos halvparten av pasientene, ble det ikke tatt blodprøver før etter billeddiagnostikk.

Ultralyd var primær diagnostisk metode hos 391 av de 403 pasientene(97%).

Av tabell 4 ser vi at sensitiviteten for positiv Wells score( $\geq 2$ ) alene er 77,9%, og NPV 84,1%. Beregning av testegenskapene for D-dimer gav en sensitivitet og NPV på henholdsvis 98,2% og 97,1%.

Ut fra tabell 5 er det regnet ut testegenskaper for Wells score i kombinasjon med D-dimer. 33 av pasientene hadde negativ Wells og D-dimer, og av disse 33 var det en som viste seg å ha diagnosen DVT. Dette gir en sensitivitet på 99,1% og en NPV på 97,0%. Testegenskapene for CRP alene gav en sensitivitet på 89,4% og en NPV på 87,4%.

Tabell 6 er brukt i utregningen av testegenskapene for kombinert bruk av D-dimer og CRP. Her var det 40 pasienter med negativt testresultat. Av disse var det ingen som hadde DVT. Dette gir en sensitivitet og NPV på 100%.

Det vil si at dersom både D-dimer og CRP er negativ, vil man kunne utelukke DVT med 100% sannsynlighet.

## 7. Diskusjon

I vår studie ønsket vi å se på testegenskapene til Wells score, CRP og D-dimer hver for seg, Wells score og D-dimer sammen, og til slutt se på testegenskapene til D-dimer i kombinasjon med CRP. Det er fra tidligere gjort en rekke studier som undersøker Wells score i kombinasjon med D-dimer, og vi har derfor sammenliknet våre resultater med noen av disse. I forhold til D-dimer, er det gjort få studier om bruk av CRP i diagnostikken av DVT. Resultatene fra vår studie viser at kombinert bruk av D-dimer og CRP kan utelukke DVT, og dermed være svært nyttig i diagnostikken av pasienter hvor en mistenker DVT. Testegenskapene for disse i kombinasjon gir sensitivitet og NPV på 100%.

Vi ekskluderte cirka halvparten av de pasienter som var henvist med spørsmål om DVT. Årsaken til dette var at det ikke var tatt blodprøver (D-dimer og/eller CRP) av disse pasientene. Da ett av målene med studien var å beregne testegenskapene for D-dimer og CRP i DVT-diagnostikken, måtte vi dermed ekskludere de som ikke fikk gjort dette i utredningen. Dette er et problem når datainnsamlingen gjøres retrospektivt, og dette ikke inngikk som fast rutine i utredningen. Dette i seg selv viser at utredningen på ingen måte har vært optimal. Siden mange har vært til ultralyd først, er det ofte ikke tatt prøver da de allerede har fått utelukket/bekreftet DVT. Av de resterende pasientene som inngikk i studien ønsket vi å finne ut hvor mange som hadde tatt blodprøve først etter billeddiagnostikk. Av resultatene fremgår det at dette var 52% av pasientene (tabell 3). Disse blodprøvene vil ikke gi noen tilleggsinformasjon etter at pasienten allerede har vært til billeddiagnostikk, da ingen av disse er diagnostiske for DVT. Hvis man vil ha hjelp fra blodprøvesvar er det et poeng å ta de før en går videre. I de fleste tilfeller gir ultralyden diagnosen, og hvis en er veldig usikker er venografi det neste steg i diagnostiseringen. Hvis en ikke tok blodprøver før ultralyd og denne var usikker, er det en idé å ta disse før en eventuell venografi. Vi har ikke gjort registreringer som viser om dette er gjort i tilfellene hvor det er gjort venografi etter ultralyd.

Det var 113 av 403 pasienter totalt som fikk påvist DVT ved billeddiagnostikk. Dette utgjør 28%. Dette samsvarer med andre studier som viser at rundt 20-30% av pasienter henvist med mistanke om DVT, har diagnosen (22).

Dette er imidlertid ikke direkte sammenlignbart med andre studier, da vi har ekskludert nesten halvparten av pasientene henvist disse to årene pga manglende blodprøver. Andre studier

rundt temaet er gjort prospektivt, og da har hele pasientgruppen fått gjort testene som var relevante, og man har fått med alle som var henvist. I det opprinnelige materialet på 787 pasienter, hadde 155 diagnosen. Dette utgjør 20% av de henviste og skiller seg ikke vesentlig fra gruppen som ble inkludert i studien.

Av de som hadde diagnosen, hadde 70% proximal lokalisasjon av tromben. Dette står i sterk kontrast med at 65% av de henviste hadde distal symptomlokalisasjon. Punktet om symptomlokalisasjon er scoret etter opplysninger i journalen, og det kan tenkes at det er mangelfulle opplysninger her. Ofte er bare leggen beskrevet, uten at låret i det hele tatt er nevnt. Vi har da gått ut fra at det ikke foreligger symptomatologi i låret, og det er scoret på distal symptomlokalisasjon. Det er mulig at symptomene starter distalt og ville spredt seg mer proximalt etter hvert som tiden gikk hvis ikke diagnosen hadde blitt stilt tidlig ved symptomdebut. En annen mulighet er at det ikke er noen sammenheng mellom symptomer og lokalisasjon av tromben.

Halvparten av pasientene var henvist fra primærlege, resten av sykehuslege. 57% var undersøkt av sykehuslege før billeddiagnostikk. Dette viser at de aller fleste som henvises fra primærhelsetjenesten, sendes direkte til radiologisk avdeling uten at sykehuslege har vurdert pasienten først. Pasienten sendes til klinisk vurdering fra radiologisk avdeling etter billeddiagnostikk. Her har vi i flere tilfeller sett i journalnotatet etterpå at kliniske funn tyder mer i retning av en annen diagnose. Hadde pasienten vært undersøkt først, kunne man unngått unødvendige radiologiske tester.

En kan tenke seg at det ville bli ekstra belastning ved medisinsk poliklinikk hvis alle henvist utenfra med mistanke om DVT skulle sendes dit for klinisk undersøkelse. Allmennlegen som henviser har undersøkt pasienten på forhånd, selv om vi i de fleste tilfeller ikke hadde opplysningene fra denne undersøkelsen. En mulighet ville vært at allmennlegen gir pasienten en Wells score, og at pasienten tar blodprøver på sykehuset. Det er mulig dette hadde blitt tungvint med tanke på hvem som skulle sjekke blodprøvesvar og få pasienten videre. Hvis en eventuelt ikke skulle gå videre med radiologisk utredning pga liten mistanke om DVT, måtte kanskje sykehuslege likevel se pasienten for å finne årsaken til symptomene.

Man kan argumentere at pasienten uansett bør utredes radiologisk for å finne årsaken til symptomene, men for eksempel er erysipelas og lymfødem ikke radiologiske diagnoser. Dessuten må man da ikke henvise til ultralyd av venene med tanke på DVT, men ultralyd av legg for det man måtte mistenke.

Vi har tatt utgangspunkt i at der det ikke står noe om aktuelt punkt i Wells skjema ville scoren vært 0. Nå har det seg slik at disse pasientene ikke er undersøkt med Wells skjema som utgangspunkt, og at det dermed kan tenkes at enkelte punkter er "oversett" og ikke gitt opplysninger om. Dette kan føre til underscoring. Videre er det også mulig at det er overscoret hos enkelte, da ømheten nok ikke alltid sitter langs de dype vener, og at hevelsen ikke er over 3 cm, selv om journalen sier at hovenheten er uttalt. En retrospektiv scoring vil aldri bli 100 prosent korrekt, men ut fra de opplysninger som forelå mener vi at scoringen er blitt nokså nøyaktig.

Vi registrerte også hvordan punktene i Wells skjema fordelte seg i pasientgruppen. De punktene det ble scoret mest på var ødem, lokal ømhet og signifikant hevelse (>3 cm). Dette er de mest kjente tegnene på DVT, og det er funn som dette som vanligvis leder til mistanke om DVT og henvisning til radiologisk avdeling. Dermed er det ikke overraskende at nettopp disse punktene er de det hyppigst scores på i Wells skjema. Det er sjelden at risikofaktorer alene fører til at det reises mistanke om DVT.

Punktet om alternative diagnoser har vi scoret ofte. I journalnotat står det da at undersøkende lege mener dette er mest forenelig med en annen diagnose enn DVT (for eksempel Baker cyste, erysipelas, eller posttraumatiske forandringer), og da er det scoret på alternativ diagnose minst like sannsynlig.

68 av 403 pasienter hadde negativ D-dimer. 2 av disse hadde DVT. Testegenskapene til D-dimer alene i vår studie viste en sensitivitet på 98,2% og en NPV på 97,1%. Dette var forventet ut fra de andre studier vi har sammenliknet med. Van der Graaf et al beregnet i en populasjon med prevalens av DVT på 50%, en sensitivitet på 96% og en NPV på 92% for denne testen(23). Vår studie viser bedre testegenskaper, dette kan være på grunn av at vi har en lavere prevalens av DVT i vårt materiale.

Det er gjort studier som sammenligner LIA D-dimertesten som brukes ved UNN med andre etablerte tester. I en studie av Waser G et al (24) er testen gjort på 107 pasienter som deretter har gjennomgått ultralyddiagnostikk eller venografi, 46 pasienter(45%) hadde diagnosen. Testen ble tatt to ganger. Det ble påvist utmerket korrelasjon ( $r_s=0.996$ ), sensitivitet på 98%, og spesifisitet på 50%. NPV ble beregnet til 97 % og PPV 61%. Den stod ikke tilbake for de andre testene den ble sammenliknet med. Konklusjon var at den er sikker for å ekskludere DVT når testresultatet er negativt. Flere studier konkluderer med det samme (25).

Resultatene fra vår studie tyder også på at negativ D-dimer kan brukes alene for å utelukke DVT. I vårt tilfelle ville det spart 68 ultralydundersøkelser eller omlag 17% av billeddiagnostikk, men 2 pasienter ville blitt oversett og ikke fått behandling.

Vi så også på bruk av D-dimer i kombinasjon med Wells score. Det er gjort mange studier på denne kombinasjonen tidligere.

I en prospektiv studie av Schutgen et al (26) som inkluderte 812 pasienter henvist med mistanke om DVT, ble pasientene delt i 3 kategorier, lav, middels og høy sannsynlighet for DVT etter scoring med Wells skjema. Deretter ble det målt D-dimer hos alle. 533 pasienter havnet i kategorien med lav eller middels sannsynlighet. 176 av disse hadde negativ D-dimer, 362 hadde positiv. Av de med negativ test hadde 1 pasient DVT. D-dimer testen alene hadde en NPV på 97,7% og en sensitivitet på 98,4%. I hele populasjonen hadde 39% DVT. D-dimer i kombinasjon med Wells med lav sannsynlighet hadde NPV på 98,9% og sensitivitet på 96,2%. Moderat risikogruppen hadde en NPV og sensitivitet på 100%.

Konklusjon var at hos de med lav eller middels sannsynlighet med negativ D-dimer test var det trygt å avstå fra videre utredning og antikoagulasjonsbehandling, da det bare var 1 av 176 som hadde diagnosen. De konkluderer også med at behovet for ultralyddiagnostikk reduseres med 30%.

Det var høyere prevalens av DVT(39%) enn det vi ser i vår studie(28%). Prevalens spiller inn på testens prdiktive verdi, og en høyere prevalens vil kunne gi dårligere NPV.

Wells et al(8) viser at negativ D-dimer i kombinasjon med lav pretest sannsynlighet etter Wells score har en NPV på 96,1%. Her er det 566 pasienter i materialet, og prevalensen av DVT er 16%.

Kearon et al(27) har i sin studie med 445 pasienter og DVT-prevalens på 15%, en NPV på 99,4% når negativ D-dimer brukes sammen med lav pretest sannsynlighet for DVT.

Konklusjon var at det er trygt å avstå fra videre utredning hos denne gruppen.

En studie anbefaler denne tilnærmingen spesielt fra et kostnadseffektivt synspunkt. Goodacre et al(28) konkluderer med at å utrede alle med ultralyd ikke er kostnadseffektivt, og anbefaler Wells i kombinasjon med D-dimer.

Av våre 403 pasienter hadde 33 lav pretestsannsynlighet og negativ D-dimer. 1 av disse hadde DVT. Våre verdier for lav pretest sannsynlighet og negativ D-dimer er sensitivitet på 99,1% og NPV på 97,0% (tabell 4). Hos disse 33 kunne en unnlatt å gjøre radiologisk diagnostikk, men da ville man mistet en som hadde DVT. Dette er i underkant av 10 % av undersøkelsene.



Tallene våre samsvarer godt med de andre studiene vi har nevnt, selv om prevalensen av DVT varierer noe mellom de forskjellige studiene. Det er noe bedre resultater i studiene der prevalensen av DVT er lavere. I en populasjon hvor prevalensen av DVT er høy, vil ikke denne diagnostiske tilnærmingen være like sikker.

Vi fikk ingen tilleggsgevit av å bruke Wells score sammen med D-dimer. D-dimer hadde bedre NPV alene. Dette kan være på grunn av at den retrospektive registreringen av Wells score ikke er optimal, eventuelt kan det også være at Wells score ikke har noen tilleggsverdi når D-dimertesten har så gode testegenskaper.

Testegenskapene for CRP, sensitivitet 89,4% og NPV 87,4%, er ikke gode nok til at testen kan brukes alene for å utelukke DVT. Andre studier tyder på det samme(17).

Det som imidlertid ikke er gjort før, er å kombinere negativ CRP og D-dimer for å kunne utelukke DVT. Når vi slår disse to testene sammen, får vi en sensitivitet og NPV på 100%. Dette gjaldt 40 av de 403 pasientene.

Dette peker i retning av at man ved en negativ CRP og D-dimer med stor sikkerhet kan utelukke diagnosen. På denne måten kunne man unngått 10% av ultralydundersøkelsene. Dette ville vært den enkleste måten å gjøre det på. Hvis testene man benytter seg av har gode testegenskaper, er feilkildene ved blodprøver mindre enn for et klinisk scoringssystem hvor svarene kan variere mellom de som utfører undersøkelsene. Det ville også kunne spare tid og personellressurser på sykehuset hvis ikke alle trengte klinisk undersøkelse for å utelukke diagnosen.

Det må imidlertid prøves ut på større pasientgrupper for å kunne si det sikkert.

I resultatet etter blodprøvetakingen ser vi at et stort flertall av pasientene hadde positiv D-dimer og CRP. Grensene for positiv CRP og spesielt D-dimer er svært lave. Under gjennomgang av journalene viste det seg at de pasientene som fikk diagnostisert DVT lå vesentlig over grenseverdiene, og det kan tyde i retning av at disse grenseverdiene muligens er for lave ved diagnostikk av DVT. Ved å heve grenseverdiene, kunne man kanskje silt ut en større pasientgruppe, og spart enda flere ultralydundersøkelser.

## **8. Konklusjon**

Gjennomgang av 787 journaler for pasienter henvist til radiologisk avdeling ved UNN med mistanke om DVT i perioden 2002-2003, viser at det i liten grad er gjort utredning med klinisk risikovurdering og blodprøver før billeddiagnostikk.

Vi inkluderte 403 pasienter, og vi har brukt innsamlede data for å beregne testegenskaper for Wells score, D-dimer, CRP og kombinasjoner av disse i diagnostikken av DVT.

Resultatene viser at negativ D-dimer med stor sikkerhet kan brukes for å utelukke DVT (NPV 97,1%). Vi fikk ikke bedre testegenskaper ved å legge Wells score til D-dimer.

Vi har derimot vist at CRP i kombinasjon med D-dimer gir en sensitivitet og NPV på 100% i vårt materiale. Dette forteller at man i vår studiepopulasjon med 100% sikkerhet kan utelukke DVT dersom pasienten ved blodprøve har en negativ CRP og D-dimer.

Dette peker sterkt i retning av at disse i kombinasjon med stor sikkerhet kan brukes for å utelukke DVT. Det er ikke tidligere gjort studier på dette. Man må imidlertid teste denne hypotesen på et større materiale for å konkludere med at dette er en trygg måte å utelukke DVT.

## **9. Referanser**

- 1) Hoffbrand, A. Postgraduate hæmatology 5<sup>th</sup> edition. ISBN 1-4051-0821-5. Kapittel 47-48.
- 2) Arnout et al. Thrombosis. Fundamental and clinical aspects. ISBN 90 5867 335 9. Kapittel 2-6,8-11
- 3) Italiano and Shivdasani. Megakaryocytes and beyond: the birth of platelets. Thrombosis and haemostasis, 2003;1(6):1174-1182
- 4) White. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation, 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
- 5) Michota. Venous Thromboembolism: Epidemiology, Characteristics, and Consequences. Clinical Cornerstone, 2005;7(4):8-15
- 6) Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). Blood. 1995; 85:1504-8.
- 7) Norsk legemiddelhåndbok. T4.6.1.1.1. [www.legemiddelhandboka.no](http://www.legemiddelhandboka.no)
- 8) Philip S. Wells, M.D., David R. Anderson, M.D., Marc Rodger, M.D., Melissa Forgie, M.D., Clive Kearon, M.D., Ph.D., Jonathan Dreyer, M.D., George Kovacs, M.D., Michael Mitchell, M.D., Bernard Lewandowski, M.D, and Michael J. Kovacs, M.D.; Evaluation of D-dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. The New England Journal of medicine, 2003, 349, 1227-35
- 9) <http://www.nfud.no/html/foredrag/Edenberg>
- 10) Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, Wailoo A, Sutton A, Thomas S, Locker T, Ryan A; Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. Health Technology Assessment;2006;10(15):1-168
- 11) Baldt MM, Zontsich T, Stumpflen A, Fleischmann D, Schneider B, Minar E, Mostbeck GH. Deep venous thrombosis of the lower extremity: efficacy of spiral CT venography compared with conventional venography in diagnosis. Radiology. 1996;200(2):423-8.
- 12) Landbakk, Bodil. Klinisk kjemisk avd, UNN. Personlig meddelelse.

- 13) Thomas EA, Cobby MJ, Rhys Davies E, Jeans WD, Whicher JT. Liquid crystal thermography and C reactive protein in the detection of deep venous thrombosis. *British medical journal*, 1989; 299:951-52
- 14) Jossang og Runde. Diagnostisk verdi av CRP og D-dimer ved dyp venetrombose. *Tidsskrift for den norske lægeforening*, 1992; 112:1153-1155)
- 15) Wong NA, Laitt RD, Goddard PR, Virjee J. Serum C reactive protein does not reliably exclude lower limb venous thrombosis. *Thrombosis and Hemostasis*, 1996; 76:816-817
- 16) Syrjala H, Haukipuro K, Kiviniemi H; Acute phase response and deep lower limb venous thrombosis. *Journal of clinical Pathology*, 1990; 43:519-520
- 17) Bucek RA, Koca N, Reiter M, Haumer M, Zontsich T, Minar E. C-reactive protein in the diagnosis of deep vein thrombosis. *British journal of Hematology*, 2002; 119:385-89
- 18) Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, Weitz J, D'Ovidio R, Cogo A, Prandoni P. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet*, 1995; 345:1326-30
- 19) Wells PS, Hirsh, Anderson, Lensing, Foster, Kearon, Weitz, D'ovidio, Cogo, Prandoni, Girolami & Ginsberg. A simple clinical model for the diagnosis of deep-vein thrombosis combined with impedance plethysmography: potential for an improvement in the diagnostic process. *Journal of Internal Medicine* 1998, 243; 15-23
- 20) Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. *Chest*. 2004; 126(3 Suppl):401S-428S
- 21) Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *British Journal of Medicine*, 2004; 329: 821
- 22) Hirsh. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood*, 2002; 99(9):3102-3110
- 23) Van der Graaf F, van den Borne H, van der Kolk M, de Wild PJ, Janssen GW, van Uum SH. Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing. *Thrombosis and Hemostasis*, 2000; 83(2):191-98
- 24) Waser G, Kathriner S, Wuillemin WA. Performance of the automated and rapid STA Liatest D-dimer on the STA-R analyzer. *Thrombosis Research*, 2005; 116:165-170
- 25) Kovacs MJ, MacKinnon KM, Anderson D, O'Rourke K, Keeney M, Kearon C, Ginsberg J, Wells PS. A comparison of three rapid D-dimer methods for the diagnosis of venous thromboembolism. *British journal of Hematology*, 2001; 115:140-144

- 26) Shutgens RA, Ackermark P, Haas FJ, Nieuwenhuis HK, Peltenburg HG, Pijlman AH, Pruijm M, Oltmans R, Kelder JC, Biesma DH. Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation*, 2003;107:593-7
- 27) Kearon C, Ginsberg J, Douketis J, Crowther M, Brill-Edwards P, Weitz J, Hirsh J. Management of Suspected Deep Venous Thrombosis in Outpatients by Using Clinical Assessment and D-Dimer Testing. *Annals of Internal Medicine*, 2001;135 vol2.
- 28) Goodacre S, Stevenson M, Wailoo A, Sampson F, Sutton AJ, Thomas S. How should we diagnose suspected deep-vein thrombosis. *QJM*, 2006;99:377-388
- 29) Figurer: John-Bjarne Hansen. Forelesning om hemostasemekanismen for kull-01. 2004.

## **10. Vedlegg**

### 10.1 Tabeller

**Tabell 1**

Karakteristika blant personer henvist til UNN i perioden med mistanke om dyp venøs trombose (n=403)

<b>Karakteristika</b>	<b>Gjennomsnitt (95% KI)/Andel (%)</b>
Alder (år)	61,9 (60,3-63,6)
Kjønn (% menn)	46 (41-51)
Distal symptomlokalisering (%)	65 (60-69)
Rekvisisjon fra sykehuslege (%)	49 (44-54)
Klinisk us før billediagnostikk (%)	57
Bekreftet diagnose (%)	28 (24-32)
Lokalisering av DVT (n=113)	
Distal	28
Proksimal	70
DVT og LE	2

**Tabell 2**

Klinisk vurdering av personer henvist til utredning under mistanke om DVT i henhold til Wells score (n=403)

<b>Wells score</b>	<b>Andel (%)</b>
Aktiv kreft	6,5
Immobilisering	8,4
Sengeleie $\geq$ 3 døgn eller kirurgi	11,7
Lokal ømhet	60,8
Hevelse i hele benet	12,7
Hoven legg (> 3 cm)	46,2
Ødem i affiserte legg	66,7
Superficielle vener	3,7
Nylig dokumentert DVT	1,0
Alternative diagnoser	17,6

**Tabell 3**

Laboratorie- og billeddiagnostikk av personer henvist til utredning under mistanke om DVT (n=403)

<b>Diagnostisk hjelpemiddel</b>	<b>Andel (%) (95% KI)</b>
Blodprøve etter billeddiagnostikk	52 (47-57)
CRP $\geq$ 5 mg/l (%)	76 (72-80)
d-dimer $\geq$ 0,5 $\mu$ g/ml (%)	83 (79-87)
Primær ultralyd (%)	97 (95-98)
Primær venografi (%)	3 (1-5)
Venografi etter ultralyd (%)	15



**Tabell 4**

Testegenskaper ved kliniske score og laboratorieprøver for å stille diagnosen DVT blant personer henvist til UNN med mistanke om DVT

Variable	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	PPV (%)	NPV (%)
Well's Score $\geq 2$	77,9	46,0	36,2	84,1
CRP $\geq 5$ mg/l	89,4	28,6	32,8	87,4
d-dimer $\geq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$	98,2	22,8	33,1	97,1
Wells Score $\geq 2 +$	99,1	11,1	30,5	97,0
D-dimer $\geq 0,5$ $\mu\text{g/ml} \geq 1$				
CRP $\geq 5$ mg/l +	100	13,7	31,1	100
D-dimer $\geq 0,5$ $\mu\text{g/ml} \geq 1$				

**Tabell 5**

2 x 2 tabell for kombinasjonen Wells score og D-dimer

		DVT		
		+	-	
Wells score $\geq 2$ +	+	112	255	367
D-dimer $\geq 0,5$	-	1	32	33
		113	287	400

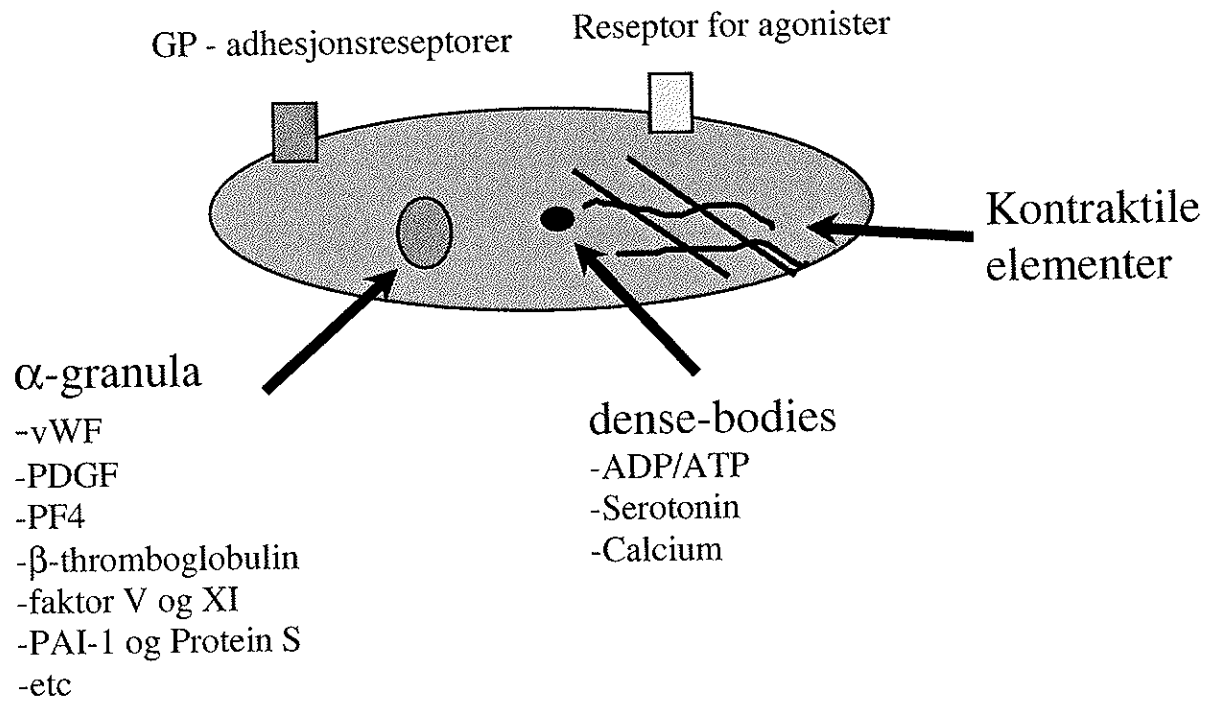
**Tabell 6**

2 x 2 tabell for kombinasjonen CRP og D-dimer

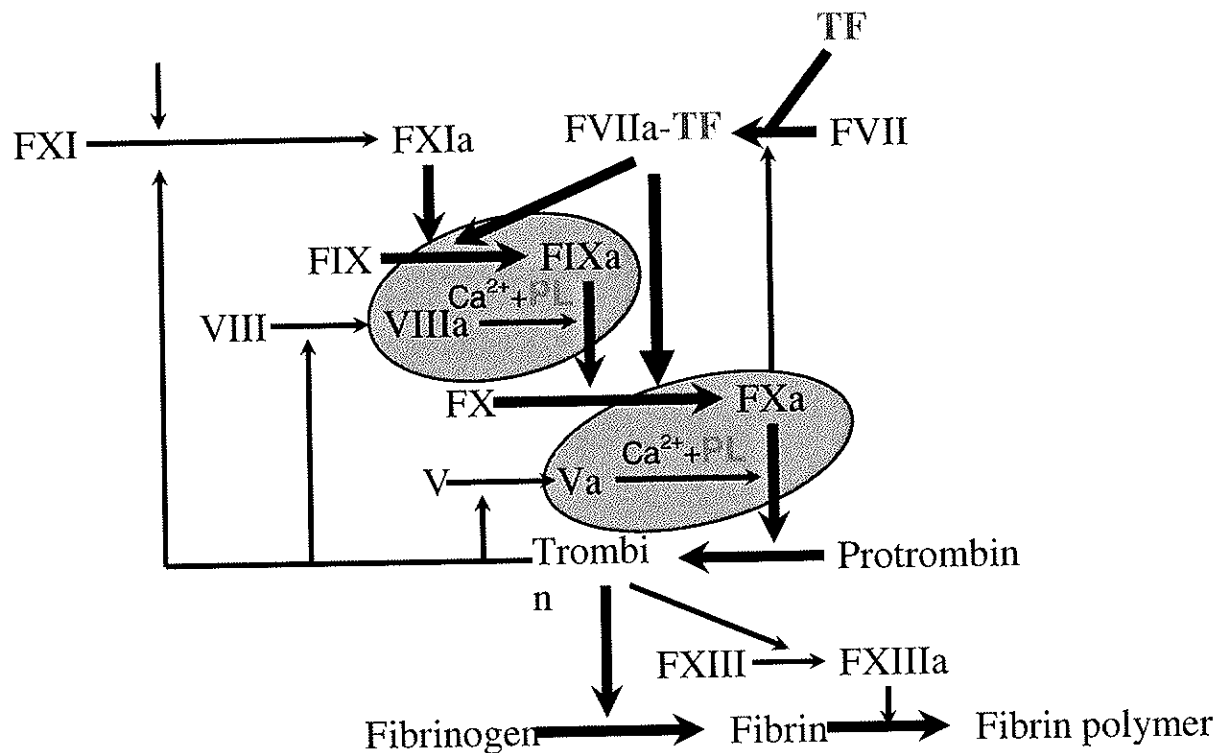
		DVT		
		+	-	
CRP $\geq 5$ +	+	113	250	363
D-dimer $\geq 0,5$	-	0	40	40
		113	290	403

## 10.2 Figurer (29)

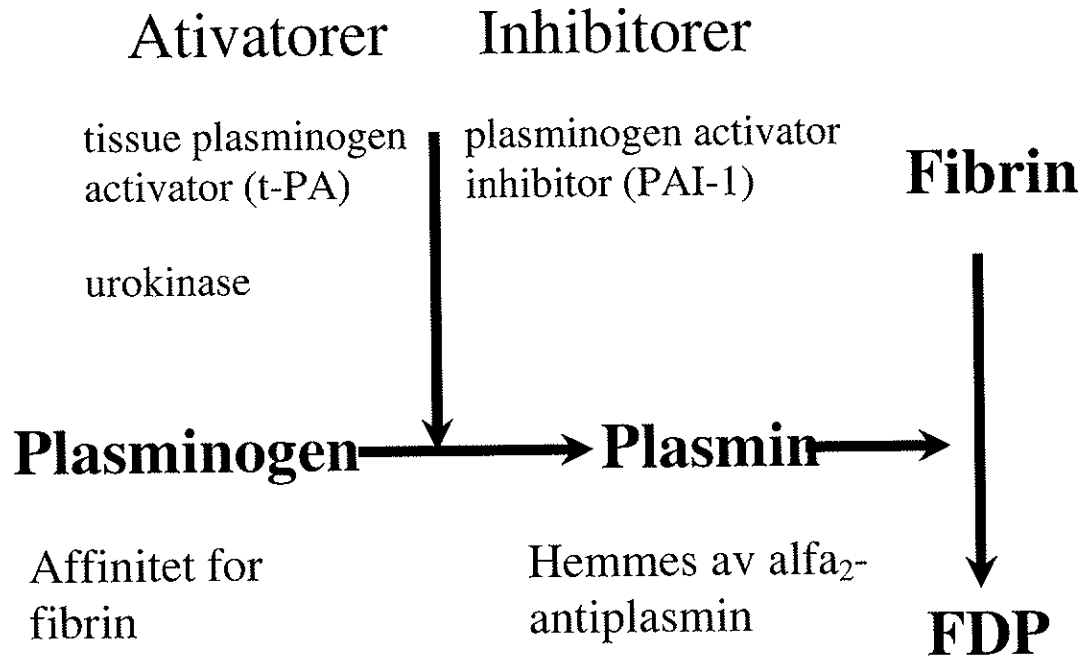
Bilde 1: Blodplatenes morfologi



Bilde 2: Koagulasjonssystemet



Bilde 3: Det fibrinolytiske system



## 10.3 Registreringsskjema

### Spørreskjema for gjennomgang av rutiner ved diagnostikk av DVT

Initialer: \_\_\_\_\_ Alder: \_\_\_\_\_ Kjønn: \_\_\_\_\_

Årstall: \_\_\_\_\_

Rekvirerende lege: \_\_\_\_\_ (1 = allmennpraktiker/legevakt, 2 = sykehuslege)

Symptomlokalisasjon: \_\_\_\_\_ (1 = Proksimalt, 2 = Distalt)

#### Klinikk

Klinisk undersøkelse av sykehuslege: \_\_\_\_\_ (0 = Ikke utført, 1 = Før billeddiagnostikk, 2 = etter billeddiagnostikk)

Kliniske opplysninger etter Wells skjema:  
(1 poeng for hvert punkt, siste punkt gir -2 poeng)

- Aktiv cancer (pasienten har fått behandling i løpet av de siste 6 måneder): \_\_\_\_\_
- Paralyse, parese eller nylig immobilisering pga gipset underekstremitet: \_\_\_\_\_
- Sengeliggende  $\geq 3$  siste dager eller omfattende kirurgi de siste 12 uker: \_\_\_\_\_
- Lokal ømhet langs utbredelsen til det dype venesystemet: \_\_\_\_\_
- Hele benet er hovent: \_\_\_\_\_
- Hoven legg som er minst 3 cm større enn den ikke-affiserte legg: \_\_\_\_\_
- Ødem begrenset til affiserte ekstremitet: \_\_\_\_\_
- Kollaterale superfisielle vener (Ikke varicer): \_\_\_\_\_
- Tidligere dokumentert DVT: \_\_\_\_\_
- Alternative diagnoser som er minst like sannsynlig som DVT: \_\_\_\_\_

Wells score: \_\_\_\_\_

#### Laboratoriediagnostikk

Tidspunkt for blodprøver: \_\_\_\_\_ (0 = ikke utført, 1 = Før billeddiagnostikk,

2 = etter billeddiagnostikk)

CRP: \_\_\_\_\_ (Negativ < 5)

D-dimer: \_\_\_\_\_ (Negativ < 0,5)

## Billeddiagnostikk

Primær undersøkelse: \_\_\_\_\_ (1 = Ultralyd, 2 = venografi)

- Hvis ultralyd: \_\_\_\_\_ (0 = Negativ, 1 = Positiv, 2 = Usikker)

Hvis usikker etter ultralyd: \_\_\_\_\_ (0 = Ingen videre utredning, 1 = venografi)

Hvis venografi etter ultralyd: \_\_\_\_\_ (0 = Negativ, 1 = positiv)

- Hvis venografi: \_\_\_\_\_ (0 = Negativ, 1 = positiv)

**Diagnose:** \_\_\_\_\_ (0 = Negativ, 1 = DDVT, 2 = PDVT, 3 = DVT + LE)