

Lokal kateterbasert trombolyse ved venøse tromber

5. Års oppgave i stadium IV Medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Evi Camilla Østerkløft MK01
Kristine Kirkesæther MK01

Veileder:
John Bjarne Hansen
Prof. dr med
Medisinsk avdeling
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Tromsø

Høst 2006

Innhold

1.0 Resyme	3
2.0 Introduksjon.....	4
2.1 Blodplatefunksjon – den primære hemostase	4
2.2 Koagulasjonssystemet og dets inhibitorer	5
2.2.1 Plasmakoagulasjonen – den sekundære hemostase	5
2.2.2 Inhibitorer til koagulasjon.....	7
2.2.3 Det fibrinolytiske system.....	7
2.3 VTE Epidemiologi	8
2.4 Risikofaktorer for DVT.....	9
2.4.1 Hereditære, trombofili	9
2.4.2 Ervervede	11
2.5 Diagnostikk ved VTE	14
2.5.1 DVT	14
2.5.2 Lungeemboli	15
2.5.3 Levervener	15
2.6 Behandling av VTE.....	15
2.6.1 Antikoagulasjon.....	16
2.6.2 Trombolytisk behandling	16
2.6.3 Perkutan trombektomi.....	18
3.0 Formål.....	19
4.0 Materiale og metode	19
5.0 Resultater.....	20
6.0 Diskusjon	21
7.0 Referanseliste	30
8.0 Vedlegg.....	33

1.0 Resyme

Bakgrunn

Tradisjonell behandling av venøs tromboembolisme har vært antikoagulasjon med heparin og warfarin. De siste årene har det vært en økende bruk av trombolytika i behandlingen av proksimale venøse tromber.

Formål

Med denne oppgaven ønsket vi å se på behandlingseffekt og komplikasjoner ved bruk av kateterbasert trombolyse ved venøse tromber. Vi ville også se om d-dimer var en predikator for grad av lyse av tromben.

Materiale og metode

Vi har utført et retrospektivt studie av kateterbasert trombolysebehandling ved proksimale dype venøse tromber. Vi har gått gjennom journalmateriale til alle pasienter som fikk aktuell behandling ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) i perioden 1998-2004, totalt 71 pasienter.

Resultater

Hos 85 % av pasientene lyserte tromben med over 50 %, hos 39 % lysterte tromben med over 90 %. Blødning fra innstikkssted var den hyppigste komplikasjonen i vårt materiale. To av pasientene fikk alvorlige blødningskomplikasjoner.

Konklusjon

Våre resultater i forhold til grad av lyse og komplikasjonsrate samsvarer med resultater fra liknende studier. Fra vårt materiale kunne vi ikke finne noen sammenheng mellom d-dimer verdi og grad av lyse.

2.0 Introduksjon

Hemostase betyr blodstansing, og består av platepluggdannelse, plasmakoagulasjon og fibrinolyse.

2.1 Blodplatefunksjon – den primære hemostase

Umiddelbart etter karskade skjer en vasokonstriksjon for å stoppe blodstrømmen. Brudd i endotelbarriæren tiltrekker trombocytter. Platenes hovedfunksjon i hemostasen er dannelsen av en mekanisk plugg. Platene interagerer med subendotelialt vev og hverandre. Den subendoteliale interaksjonen er ikke avhengig av plateaktivering. Trombocytene har også en viktig funksjon i å fremme koagulasjonen (1,2).

Ved skade på kar eksponeres subendotelialt vev som binder større multimerer av vWF, som igjen binder til GPIb på platenes overflate. Denne bindingen eksponerer bindingssetet på GPIIb/IIIa integrinet.

Etter aktivering endrer platenes form og utseende, fra diskoid til sfærisk med flere utløpere, pseudopodier. Når platene stimuleres av kollagen, TxA₂, trombin eller ADP blir de mer sfæriske i formen. Etter dette dannes det pseudopoder og organeller og granuler sentreres og frigjøres etter hvert til det ytre miljø. Formforandringen er et resultat av endringer i actin-cytoskjelettet.

Platene frigjør ADP og tromboxane A₂ som får flere plater til aggregere på stedet for karskade. ADP får trombocytene til å forandre form slik at de blir mer sfæriske. ADP får membranene på nærliggende plater til å addere til hverandre. Dette forsterker igjen frigjøringen av ADP og tromboxane A₂, så kalt positiv feedback. Både kollageneksponering og trombinvirkning aktiverer platenes prostaglandinsyntese slik at det til slutt dannes tromboxane A₂. Tromboxane A₂ setter i gang frigjøring av granuler, men den har også karkonstringerende effekt.

Når blodplatene aktiveres, aktiveres også GP IIb/IIIa reseptor på plateoverflaten og gjør at den kan binde seg til fibrinogen slik at det skjer en plate til platebinding. Blodplatene bidrar ikke bare med fysisk forsegling ved karskade, actin-myosinproteinkomplekset kontraherer slik at plateaggregatet blir kompakt og sterkt.

Plateaktivering fremmer koagulasjonen. Forandringer i sammensetningen av fosfolipidmembranen gjør trombocyttenes overflate til et gunstig miljø for koagulasjon. Platene har en viktig funksjon ved å skaffe en negativ ladet fosfolipidoverflate for dannelsen av to multiprotein komplekser som har en vital rolle i koagulasjonskaskaden. Dannelsen av den negativ ladede lipidoverflaten på aktiverte plater blir ofte beskrevet som en aminofosfolipideksponering eller prokoagulant aktivitet. Dette skjer ved at fosfatidylserin beveger seg fra innsiden til utsiden av platemembranen. Den molekylære mekanismen for denne prokoagulante responsen, inkludert enzymet "flipase" som fremmer translokeringen av fosfatidylserin over membranen, er ikke fastslått. Translokering av fosfolipid i den aktiverte blodplatemembranen er viktig for aktivering av plasmakoagulasjonen og knytter sammen den primære og sekundære hemostase.

2.2 Koagulasjonssystemet og dets inhibitorer

2.2.1 Plasmakoagulasjonen – den sekundære hemostase

Koagulasjonen og fibrinolysen karakteriseres av biokjemiske kaskadereaksjoner som foregår på platepluggens overflate eller på fibrinnettverket i det hemostatiske koagel (3).

Plasmakoagulasjonen er en kompleks kaskadereaksjon hvor det skjer gjensidig aktivering av koagulasjonsfaktorer som til slutt resulterer i dannelsen av trombin. Plasmakoagulasjonssystemet fremstilles tradisjonelt i et indre (intrinsic) og et ytre (extrinsic) system som konvergerer i en felles siste reaksjonsvei, som så danner trombin. Alle komponentene i det indre system finnes i blodet, mens det ytre system avhenger av den ytre koagulasjonsfaktoren Tissue Factor (TF), også kalt

vevstromboplastin. TF består av et transmembrant apoprotein med tilhørende membranfosfolipider.

Koagulasjonsfaktorene sirkulerer som inaktive zymogener i blodet. Intima skiller normalt TF fullstendig fra blodbanen. Under stimulering av cytokiner kan TF produseres i ulike celler, blant annet endotelceller og monocytter. TF finnes også i atherosclerotiske plakk. Ved skade på åreveggen eller ved ruptur av atherosklerotiske plakk eksponeres sirkulerende blod for TF. Den fysiologisk viktigste aktivering av plasmakoagulasjonen skjer ved TF.

Plasmakoagulasjonen starter ved at koagulasjonsfaktor VII i plasma bindes til TF, og blir så aktivert til faktor VIIa. Faktor VIIa/TF – komplekset er det første av 3 aktivatorkomplekser som dannes under koagulasjonsaktiveringen og tilhører det ytre systemet. Felles for disse aktivatorkomplekser er at kalsium er nødvendig for å binde aktiverte koagulasjonsfaktorer til fosfolipid.

Faktor VIIa/ TF komplekset kan aktivere faktor X direkte eller indirekte ved å aktivere faktor IX. Faktor IXa danner så det andre aktivatorkomplekset sammen med den aktiverte kofaktoren VIIIa og fosfolipid. Dette aktivatorkomplekset tilhører det indre systemet. Faktor IXa/VIIIa/fosfolipid – komplekset aktiverer faktor X. Aktivering av faktor X fører til dannelse av det siste aktivatorkomplekset i koagulasjonssystemet som kalles protrombinase, dette består av faktor Xa, den aktiverte kofaktoren Va og fosfolipid. Komplekset fører til omdanning av protrombin (faktor II) til enzymet trombin (faktor IIa).

Trombin har mange viktige funksjoner i koagulasjonssystemet og er dermed et nøkkelenzym i hemostasen. Trombin spalter fibrinogen til løselige fibrinmonomerer. Disse polymeriserer spontant og blir så kryssbundet ved kovalente bindinger av faktor XIIIa. Dette fører til dannelse av et meget sterkt kryssbundet fibrinkoagel. Dette klebrige nettverket forsterker platepluggen fra den primære hemostasen. Trombin aktiverer også faktorene V, VIII, XI, XIII, samt blodplater. Trombin har samtidig en begrensende effekt på hemostasen ved at det aktiverer protein C. Trombin hemmer fibrinolysen, ved å aktivere karboksypeptidase B, også kalt TAFI.

2.2.2 Inhibitorer til koagulasjon

Tissuefactor pathway inhibitor (TFPI) er for det meste funnet ikke-kovalent bundet til glukosaminoglukaner (GAGs) på overflaten av endotelceller. TFPI inneholder 3 Kunitz typemoduler, K1, K2 og K3. TFPI danner et 1:1 kompleks med faktor Xa via K2 modulen. Dette komplekset interagerer effektivt med VIIa/TF komplekset gjennom en spesifikk interaksjon mellom TFPI –K1 og faktor VIIa- proteasedomenet, og danner så et TFPI-faktor Xa-TF-faktor VIIa kompleks hvor begge proteasene er hemmet. På denne måten hemmes både faktor VIIa og faktor Xa (3).

Antitrombin (AT) er et serpin som hovedsakelig produseres i lever. AT danner et stabilt 1:1 kompleks med flere serinprotease koagulasjonsfaktorer, i hovedsak trombin men også til en viss grad faktorene IXa, XIa og XIIa. Serinet i det aktive setet på proteasen klyver peptid bundet på antitrombin, dette gir en konformasjonsendring i antitrombin, hvorpå proteasen fortsatt er bundet til antitrombin. Det inaktiverte enzym-serpin komplekset elimineres fra blodbanen. Heparin induserer en over 2000 ganger økning i raten av trombininaktivering av antitrombin. Heparin forsterker også antitrombins nøytralisering av faktor Xa, og i mindre grad faktor IXa (3).

Protein C er et proenzym som aktiveres av trombin ved at trombin klyver molekylet og frigjør et aktivert peptid, hvor det aktive setet er eksponert. Dette går raskere når trombin er bundet til trombomodulin på overflaten av endotelceller. Aktivert protein C (APC) interagerer med protein S (PS), bundet til overflaten av aktiverte blodplater. Dette forsterker APC's antikoagulante effekt mot faktor Va og faktor VIIIa, som inaktiveres gjennom klyvning proteinet. Protein C og Protein S produseres i leveren (3).

2.2.3 Det fibrinolytiske system

Ved aktivering av koagulasjon aktiveres også det fibrinolytiske systemet som begrenser størrelsen på fibrinkoaglet. Dette skjer hovedsakelig gjennom aktivering av plasminogen til plasmin som skjer via plasminogenaktivatorer (PA) eller urokinase. Viktigst av plasminogenaktivatorene er tissue plasminogen activator (t-PA) som produseres hovedsakelig av endotelceller, og er mest aktiv bundet til fibrin. Plasmin

bryter ned fibrin og interfererer med dets polymerisering. Det dannes da fibrin degradation products, f.eks d-dimer. Fritt plasmin danner raskt kompleks med sirkulerende α_2 -antiplasmin og inaktiveres, slik at ikke overskuddsplasmin lyserer koagler andre steder i kroppen (3).

Endotelceller modulerer videre balansen mellom koagulasjon og antikoagulasjon ved å frigjøre plasminogenaktivatorinhibitors (PAIs). PAIs og sirkulerende antiplasminer hemmer fibrinolysen. Enkelte cytokiner kan øke nivået av PAIs. Plasminogen aktivator inhibitor type 1 (PAI 1) er en viktig hemmer av t-PA, u-PA og plasmin. PAI 1 sekreteres fra endotelceller og trombocytter. Trombin-aktivert fibrinolytisk inhibitor (TAFI) aktiveres av trombin, og hemmer fibrinolysen gjennom klyvning av fibrin. Dette gjør at fibrins bindingssteder for plasminogen og t-PA spaltes vekk (3).

2.3 VTE Epidemiologi

Begrepet VTE omfatter dyp venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og leverveneobstruksjon. DVT er trombedannelse i de store dype venene i lår, bekken og legg, samt i arm- og skulderregion. Lungeemboli er okklusjon av en eller flere pulmonalarterier, oftest som ledd i venøs tromboembolisme (emboli fra DVT). Leverveneobstruksjon (Budd Chiaris syndrom) er en sjelden tilstand som oppstår ved obstruksjon av leverens venøse avløp, og kan være lokalisert til de intrahepatiske vener, v.hepatica eller v. cava inferior (4).

DVT og LE har innsidens på henholdsvis 48 per 100 000 og 69 per 100 000. I 50 % av tilfellene av DVT kan man påvise samtidig LE. Innsidens av VTE øker med økende alder. Ved 20 års alder er innsidens for VTE 1/10 000, den øker til 1/1000 ved 50 års alder og ved 80 års alder er innsidens på 5-8/100. Livstidsrisiko for VTE er 5 % og letaliteten er 2,6 % (5). Årlig behandles om lag 4500 pasienter for VTE i norske sykehus.

2.4 Risikofaktorer for DVT

Patologen Virchow har postulert at forhold som påvirker blodstrøm (stase eller turbulens), endringer i sammensetningen av blodet (hyperkoagulabilitet) og skader på endotel kan føre til VTE. Dette kan skyldes arvelige eller ervervede tilstander.

Venøse tromber består i hovedsak av røde blodceller i et nett av fibrin, i motsetning til arterielle tromber som har et langt høyere innhold av trombocytter (6).

2.4.1 Hereditære, trombofili

Arvelig trombofili kan skyldes nedsatt konsentrasjon (type I) eller nedsatt funksjon (type II) av normale koagulasjonshemmere. Videre kan den skyldes økte nivå av koagulasjonsfaktorer i blodet (6).

Antitrombin III defekt

Det er beskrevet mange mutasjoner som gir antitrombindefekt, men disse er ikke alltid av klinisk betydning. Prevalensen av antitrombin defekt er 0,5 per 1000. Den hereditære formen av antitrombin mangel har en autosomal dominant arvegang. Av pasienter med denne defekten blir 90 % rammet av minst et tilfelle av VTE før fylte 70 år. Av pasienter med VTE har 1-5 % antitrombin III mangel (7,8).

Protein C defekt

Protein C defekt har autosomal dominant arvegang. Prevalensen for heterozygot protein C defekt er ca 0,2 % (6). Homozygot protein C mangel er sjelden og er assosiert med alvorlige tromboser i småbarnsalder. Pasienter med protein C defekt har 7 ganger økt risiko for venøse tromber sammenliknet med normalbefolkningen. Prevalensen av heterozygot protein C-mangel blant pasienter med venetrombose er mellom 2-5 % (7, 8).

Protein S defekt

Prevalensen for protein S defekt ligger på 0,15 %, arvegangen er autosomal dominant og genotypen er nesten alltid heterozygot. Hos pasienter med VTE er prevalensen for protein S defekt 2-5 %. Hos personer med protein S defekt får om lag 50 % VTE før

fylte 50 år. Omkring 2-5 % av pasienter med venetrombose har protein S-mangel (7, 8).

Aktivert protein C resistens (Faktor V Leiden mutasjon)

Faktor V sirkulerer i blodet som en inaktiv profaktor og aktiveres av trombin til et tokjedet molekyl, faktor Va. Som del av fosfolipidbundet protrombinasekompleks virker faktor Va som en kofaktor for faktor Xa i omdannelsen av protrombin til trombin. Denne prosessen begrenses av inaktivering av faktor Va gjennom selektiv proteolytisk klyvning av faktor Va's tunge kjede utført av APC (6).

APC resistens defineres som forstyrret antikoagulant respons på APC tilsatt plasma in vitro. Faktor V Leiden mutasjon er en punktmutasjon. Denne mutasjonen gir faktor V en substitusjon av glutamin for arginine i setet hvor APC klyver faktor Va. Faktor Va's prokoagulante effekt påvirkes ikke (6).

Leiden mutasjonen er vanligere enn alle andre trombofilier i den hvite befolkningen, og har en prevalens på 2-15 %. Den er mest prevalent i den nordeuropeiske befolkningen. Prevalansen for homozygote er 1 per 2500- 5000. Heterozygote har en 8-10 ganger økt risiko for VTE, mens for personer som er homozygote er denne risikoen 80-100 ganger høyere (6, 9,10).

Protrombin G20210A mutasjon

Denne defekten skyldes et enkelt nukleotidbytte i protrombin genet. Prevalensen er omkring 1 % i Nord-Europa, høyere i Sør-Europa hvor den er den vanligste trombofilien. Mutasjonen er assosiert med forhøyet nivå av plasmaprotrombin og gir 2-3 ganger økt risiko for VTE. Av pasienter med VTE har 6 % denne tilstanden. Det finnes ingen fenotypisk test for å detektere defekten, men den kan påvises ved DNA-undersøkelse (6,11).

2.4.2 Ervervede

Svangerskap og puerperium

Massiv LE er i dag ledende årsak til at kvinner i den vestlige verden dør i forbindelse med svangerskap. En har også sett VTE i 1. trimester. En har sett at postpartum er den mest alvorlige tiden med tanke på VTE, hvor 3 av 1000 kvinner rammes, mens av 1 av 1000 svangerskap kompliseres med VTE.

Nitti prosent av trombene oppstår i venstre underekstremitet, de fleste i ileofemoral området. Tromber begrenset til leggvener er sjeldent. En antar at venstre side affiseres i størst grads pga anatomiske forhold mellom vena og arteria iliaca. Årsakene til den økte risikoen er multifaktorielle. Økt intraabdominal trykk og vaskulær kompresjon pga den forstørrede livmoren, undertrykt fibrinolytisk kapasitet og økte nivåer i plasma av koagulasjonsfaktorer fra uke 10, inkludert FVIII og fibrinogen, samt nedsatt nivå av protein S er mekanismer bak risikoøkningen. Vevstratraume ved fødsel er en årsak til VTE postpartum, denne risikoen øker radikalt ved operativ forløsning. En ser at de arvelige trombofiliene er av stor betydning, og at disse kvinnene er i en klar risikosone. Men 70 % av kvinnene med VTE har ingen trombofili, og 25 % har heller ingen annen påvisbar risiko foruten svangerskapet (12, 13).

Immobilisering

Venøs stase er en viktig faktor i patogenesen av VTE. Dette er av stor betydning postoperativt og ved paralytiske ekstremiteter, som ved avstivning etter brudd. Alle former for langdistanse reise gir økt risiko for VTE. En har sett en klar tendens til VTE under lange flyreiser (over 4-5 timer), men mye tyder på at varigheten av immobilisering alene ikke kan forklare denne risikoen. Relativ risiko for VTE under flyreise er 2-4, men risikoen er høyere ved lange reiser enn ved korte (14, 15).

Jo høyere alder desto større risiko. Nyere forskning har vist at spesielle miljømessige forhold er av betydning, som forhold inne i trykkabinen med hypobar hypoksi og tørr atmosfære (16). Det anbefales opprettholdelse av hydrering og leggøvelser, samt det å reise seg opp for å gå under reisen for å opprettholde venøs blodstrøm. Risikoen for død av lungeemboli ved flyreiser er 1 per 1 000 000 flyreise (12).

Iatrogene faktorer

VTE er vanlig hos hospitaliserte pasienter til tross for utbredt fysisk og medikamentell tromboseprofylakse. Immobilisering er trolig viktig. Postoperativ ser man en prokoagulant respons til vevstraume som økt fibrinogen og FVIII konsentrasjoner i plasma og reaktiv trombocytose. Den høyeste forekomsten av postoperativ VTE finner en blant ortopediske pasienter som har gjennomgått hoft- eller kneoperasjoner (18). Studier har vist subklinisk VTE i opptil 50 % av disse pasientene (12). Denne gruppen har etter hvert blitt av mindre klinisk relevans etter forbedrede teknikker og materialer, samt tromboseprofylakse.

Inneliggende venøse kateter som Hickmans kateter gir betydelig økt risiko for DVT, tromben kan progrediere til fullstendig okklusjon av VCS. Hos 60 % av pasientene med CVK oppstår det komplikasjoner i forbindelse med kateteret, vanligvis skyldes dette VTE. Tromben kan begrense seg til tuppen av kateteret, den kan strekke seg i hele kateterets lengde, okkludere vener i den kateriserte overekstremiteten og i ytterste konsekvens blokkere de sentrale vaskulære strukturer på hals eller mediastinum. Risikoen øker ved økende ekstern diameter på kateteret, om kateterenden er lokalisert distalt for VCS, infeksjon i kateteret, infusjon av skleroserende kjemostatika, ekstern kompresjon og tidligere VTE i kateteret. Tromben kan presentere seg ved hevelse, tegn på lungeemboli eller dysfunksjon av kateter (12).

Bruk av kombinasjonspille med østrogen og progesteron gir 4-5 ganger økt risiko for VTE, ved arvelig trombofili potensières denne risikoen. Fedme og høy alder har stor betydning. Den økte risiko for VTE ved bruk av kombinasjonspillen er viktig da gruppen brukere ofte er friske unge kvinner. Østrogen reduserer sensitiviteten for APC, dette er verre ved kombinasjon med et 3. generasjons gestagen fremfor et 2.generasjons gestagen. Flere studier har vist at risiko for VTE er dobbelt så høy ved bruk av kombinasjonspille inneholdende et 3. generasjons gestagen, sammenliknet med kombinasjonspille inneholdende et 2. generasjons gestagen (17). Rene gestagenpreparater har lavere risiko og kan vurderes ved kjent disposisjon for VTE (12, 19).

Substitusjonsbehandling med hormoner i klimakteriet (HRT) gir økt risiko for VTE. Kombinasjonsbehandling med østrogen og gestagen gir odds ratio for DVT 2,7. Ved monoterapi med østrogen er odds ratio for VTE 1,2. Bruk av transdermale administreringer gir ingen økt risiko for VTE, odds ratio 1,0. Ved tidligere VTE er peroral behandling kontraindisert (20).

Flere typer kjemoterapi gir økt risiko for VTE. Asparaginase som benyttes ved akutt lymfatisk leukemi blokkerer proteinsyntesen og gir derfor redusert nivå av antitrombin. Tamoxifen som benyttes ved brystkreft blokkerer østrogenreseptoren, en tenker seg at den øker risikoen for VTE gjennom en svak østrogeneffekt (12). I en studie av 441 postmenopausale kvinner som ble behandlet med tamoxifen for brystkreft, fikk 7 lungeemboli og 11 DVT (21).

Heparinindusert trombocytopeni gir høy risiko for arterielle og venøse tromber. Etter eksponering for heparin dannes det antistoffer mot et kompleks av heparin og platefaktor IV, dette resulterer i intravaskulær plateaktivering og forbruk. Typisk ser en fallende platetall 5-10 dager etter første eksponering for heparin. Ved bruk av lavmolekylært heparin er dette 10 ganger mindre utbredt, og ikke eksisterende ved bruk av syntetiske heparin preparater (12).

Inflammasjon gir økt risiko for VTE. Prokoagulante mekanismer oppreguleres, fysiologiske antikoagulasjonsmekanismer nedreguleres, fibrinolytisk aktivitet hemmes og plateraktiviteten er økt. Dette gjelder ved systemiske inflammasjoner som SLE, inflammatorisk tarmsykdom, diabetes osv (12).

Cancer øker risikoen for VTE betydelig. VTE er hovedårsak til morbiditet og mortalitet hos disse pasientene foruten kreftsykdommen i seg selv. Det er estimert at omlag 15 % av cancerpasienter vil oppleve en tromboembolisk episode (12). Pasienter med malignitet har 7 ganger økt risiko for DVT, men denne risikoen avhenger av type cancer (22). Særlig utsatt er innlagte palliative kreftpasienter, med en prevalens for VTE på 53 % (12). Kirurgi og cytostatikakurer potensiører denne risikoen. Cancerpasienter med trombofili ser ut til å ha en ytterligere forhøyet risiko for VTE (22). Unikt for cancer er tumor procoagulants. Tumor procoagulants er overflatemolekyler på cancerceller som aktiverer koagulasjonen. De to viktigste av

disse er tissue factor (TF) og cancer procoagulan. Cancer procoagulant aktiverer faktor X direkte i fravær av faktor VII (12).

2.5 Diagnostikk ved VTE

2.5.1 DVT

Symptomer på DVT er smerte, hevelse, varmeøkning, økt venekartegninger og konsistensøkning i ekstremiteten. Pasienten kan være allment påvirket med feber. Ved undersøkelse er det gjerne palpasjonsømheter langs karstreng. Homans tegn er smerteutløsning ved rask dorsalfleksjon av foten, dette er en upålitelig diagnostisk test. Ensidig leggødem har høyest sensitivitet av alle symptomer og tegn. For å øke diagnostisk sikkerhet er det utarbeidet kriterier for størst mulig pretestsansynlighet for DVT, Wells score (23). Dette er et scoringssystem som brukes da klinisk diagnostisering av DVT er vanskelig og usikker, med lav sensitivitet (<35 %); og lav spesifisitet (<75 %) (24). Scoringssystemet kan ikke brukes ved tidligere DVT, og er upålitelig ved graviditet eller mistanke om lungeemboli.

Ved mistanke om DVT bør det gjøres ultralyd av vener i underekstremitetene. Kriteriet for diagnose er ikke komprimerbar vene og manglende flow. Ultralyd har lav sensitivitet ved mistanke om DVT i legg, men ved proksimal DVT er sensitiviteten over 90 % og spesifisitet over 95 % (25).

Venografi er en innvassiv undersøkelse som kan gjøres ved negativ ultralyd og fortsatt klinisk mistanke om DVT. Undersøkelsen har 97 % diagnostisk nøyaktighet. En ser etter fylningsdefekt i venøse kar.

Laboratoriumprøver bør inkludere crp og d-dimer. Disse prøvene har høy sensitivitet og lav spesifisitet for DVT. Negativ crp og d-dimer utelukker diagnosen DVT med mindre enn 3 % feilrisiko. Positiv d-dimer forekommer også ved andre sykdommer f.eks. pneumoni, UVI, og kan derfor ikke skille akutt trombose fra annen sykdom. I klinisk praksis bruker en disse blodprøvene for å utelukke DVT.

2.5.2 Lungeemboli

Lungeemboli kan presentere seg med dyspnø, brystmerter, hoste, hemoptyse, synkope, takypnø, feber, takycardi, cyanose. I under halvparten av tilfellene er det samtidig tegn på DVT. Røntgen thorax er ofte upåfallende, men atelektase, fortetning, pleuravæske og diafragma parese kan sees (26). Arteriell blodgassanalyse gjøres ofte men har begrenset verdi. Hypoksemi er lite spesifikt og hos minst 20 % av de med påvist lungeemboli er oksygennivået normalt (27). Som ved DVT bør en også ved mistanke om LE måle d-dimer og crp. Spiral CT kan visualisere tromber ned til segmentarterienivå. Sensitivitet er 57-100% og spesifisitet er 78-100 % (28). Lungescintigrafi kan påvise V/Q – mismatch. Ved usikkerhet om diagnose etter CT går en gjerne videre med denne undersøkelsen. Den ser ut til å ha samme diagnostiske sikkerhet som spiral CT. Pulmonal angiografi regnes som gullstandard for diagnosen lungeemboli, men er i praksis lite brukt. UL og venografi av vener i underekstremiteter bør gjøres med tanke på eventuell DVT. Ultralyd av hjerte kan vise høyrebelastning og økt pulmonalt trykk ved massiv LE.

2.5.3 Levervener

Leverveneobstruksjon gir et variert symptom-bilde, ofte preget av smertefull hepatomegali. Man kan se rask utvikling av acites, akutte magesmerter, presjokkert tilstand og ikterus. Laboratorieprøver kan vise stigende ALAT og forhøyet bilirubin, samt fallende koagulasjonsfaktorer. Ved ultralyd ser en etter manglende flow i levervener, eventuelt flow i vena porta. Videre diagnostikk kan inkludere CT og angiografi.

2.6 Behandling av VTE

Hensikten med behandling av DVT er å lindre akutte symptomer, forebygge eventuell lungeemboli og hindre utvikling av posttrombotisk syndrom. Posttrombotisk syndrom forekommer hos 30 – 40 % av pasientene etter førstegangs DVT (29, 30).

2.6.1 Antikoagulasjon

Ved mistenkt VTE skal det enten startes opp med intravenøs infusjon av ufraksjonert heparin (UFH) eller subcutane injeksjoner av lavmolekylært heparin (LMWH). I dag er LMWH mest brukt fremfor ufraksjonert heparin, da LMWH er mer effektiv til å redusere innsidens av symptomatisk residiverende venøs tromboemboli. UFH gir hyppigere blødninger og økt totalmortalitet (31). Innen 12-24 timer skal det startes opp med per oral antikoagulasjon med warfarin. En kontinuerer heparinisering frem til INR har vært i terapeutisk område i minst 2 dager, det vil som oftest si heparininjeksjoner i 5 dager. Varigheten av oral antikoagulasjon strekker seg fra 3 mnd til livslang behandling, avhengig av risikofaktorer for VTE, tidligere VTE og eventuelle kontraindikasjoner (32, 33).

2.6.2 Trombolytisk behandling

Streptokinase og tissue plasminogen activator (t-PA) er fibrinolytiske stoffer. Streptokinase er et glycoprotein fra β -hemolytiske streptokokker som klyver plasminogenmolekylene til plasmin når det selv er i kompleks med plasminogen. Streptokinase er immunogent, en vil derfor kunne se redusert effekt ved gjentatt bruk eller ved nylig gjennomgått streptokokkinfeksjon. I tillegg er det risiko for alvorlige allergiske reaksjoner. t-PA er et analogt glycoprotein som er fremstilt ved rekombinant DNA teknikk og har en direkte enzymatisk effekt på plasminogen som forsterkes ved tilstedeværelsen av fibrin. Halveringstiden for begge stoffene er kort, og en initial bolusdose må etterfølges av en kontinuerlig infusjon (34). Trombolytisk behandling kan enten gis systemisk eller lokalt via inneliggende kateter.

Systemisk trombolyse

Ved systemisk trombolysebehandling av akutt dyp venetrombose med streptokinase eller urokinase får en signifikant trombolyse hos knapt 50 % av pasientene (35). Med signifikant trombolyse menes regresjon av trombe med over 50 %. Effekten er dårlig ved bekkenvenetrombose på grunn av manglende lokal tilgang på det trombolytiske agens (36), særlig ved totalt okkluderende tromber (37). Ved systemisk trombolyse er risikoen for alvorlig blødning 3 ganger mer hyppig enn ved behandling med standard

heparinbehandling. Risiko for alvorlig blødning gjør at systemisk trombolysebehandling er lite brukt (38). Oppfølgingsstudier har vist at disse pasientene hadde redusert forekomst av posttrombotisk syndrom sammenliknet med pasienter som fikk antikoagulasjonsbehandling alene (39). I en studie av 250 pasienter med akutt DVT, ble pasientene randomisert i 5 grupper med ulik behandling. En av gruppene fikk tradisjonell antikoagulasjon og en annen gruppe fikk systemisk streptokinase. Systemisk trombolysebehandling ga signifikant redusert forekomst av posttrombotisk syndrom (40).

Lokal trombolyse:

Lokal trombolyse er et alternativ ved utbredt DVT. Behandlingsresultatet avhenger av at en starter opp tidlig etter at tromben er oppstått. En lokaliserer tromben og dens utbredelse ved ultralyd og venografi.

Det er gjort flere internasjonale studier på kateterbasert behandling av akutt iliofemoral venetrombose. En har funnet vellykket resultat hos over 80 % av pasientene (41). I 2004 ble det publisert en artikkel fra Ly og medarbeidere i Tidsskriftet basert på behandling av 28 pasienter (42). Av komplikasjoner har en hyppigst sett blødning fra innstikkssted. Av klinisk signifikante eller alvorlige blødninger har en sett en forekomst på 5-10 %. En annen fryktet komplikasjon til trombolysebehandling er lungeemboli. I en undersøkelse av 77 pasienter som fikk aktuell behandling, utført av Bjarnason og medarbeidere, fant en kun et tilfelle av sannsynlig lungeemboli (43). Innsidens for symptomgivende lungeemboli ved kateterbasert trombolyse ligger på 5 %, det samme tallet finner en ved systemisk trombolyse (39).

Før oppstart av behandling skal en bekrefte diagnosen og trombens utbredelse ved venografi. En starter opp med LMWH subcutant to ganger daglig inntil lokal trombolyse er i gang satt. En gjør radiografisk venepunktasjon i lyske, eventuelt kontralaterale lyske, knehase eller distale leggvener. Radiologisk veiledet føres en leder gjennom tromben til dens proksimale del, om en ikke kommer gjennom tromben gjennomføres ikke behandlingen. Via lederkateteret settes det inn et spesialkateter med mange sidehull. Dette kateteret skal ligge i trombens proksimale del slik at

degraderingsproduktene har fritt avløp. Det anlegges også kateter for infusjon av heparin.

Det settes inn bolusdose av fibrinolytisk agens, her ved UNN blir det brukt Actilyse, dette etterfølges av kontinuerlig infusjon av Actilyse. Heparin skal også gå inn som kontinuerlig infusjon.

Neste døgn gjøres det radiologisk evaluering av resultatet. Behandlingen avsluttes dersom tromben er fullstendig lysert eller dersom ingen grad av lyse er oppnådd. Ved partiell lyse trekkes kateteret tilbake i den gjenværende del av tromben. Kontinuerlig infusjon av fibrinolytisk agens fortsetter til neste døgn da det gjøres ny radiologisk evaluering. Vanligvis er varigheten av behandlingen på mellom 2-4 dager.

Etter avsluttet trombolyse vurderes det av radiolog om det er behov for ballongdillatasjon med eventuell stentinnleggelse i de store kar. En starter opp med LMWH og warfarin umiddelbart etter at heparin infusjonen er stanset. LMWH skal kontinueres i minimum 5 dager, og til INR har vært i terapeutisk område i minimum 2 døgn (vedlegg 1).

2.6.3 Perkutan trombektomi

Ved perkutan trombektomi fjernes tromber uten bruk av kirurgiske metoder.

I begrepet inngår at en fjerner tromben ved oppløsning, fragmentering, aspirasjon eller en kombinasjon av disse teknikkene.

Perkutan trombektomi kan kombineres med kateterbasert trombolyse, eller den kan brukes alene. Når denne teknikken kan kombineres med kateterbasert trombolyse, en har sett at behandlingsvarigheten synker og behov for lavere dose trombolyse, som til sammen gir lavere utgifter. Studier i evalueringen av venøs trombektomi indikerer at en ikke bevarer venefunksjon godt nok. I tillegg er behandlingen forbundet med komplikasjoner i form av distal embolisering, i studier har en sett forekomst av dette i opp til 28 % (44,45).

3.0 Formål

I denne undersøkelsen har vi spesielt sett på tre problemstillinger ved lokal kateterbasert trombolyse ved UNN 1998-2004. Hvor stor grad av lyse oppnås ved kateterbasert trombolysebehandling av DVT, kan d-dimer predikere grad av lyse og hvilke komplikasjoner kan oppstå ved denne behandlingen.

4.0 Materiale og metode

Behandlingen ble gitt til pasienter som fylte kriterier etter retningslinjer fastsatt ved UNN i 1998. I retningslinjene til kateterbasert trombolysebehandling ved UNN er det satt opp tre kriterier for inklusjon. Det skal være proksimale venøse tromber, pasienten skal være under 70 år og symptomvarigheten skal ideelt sett være under 21 dager. Det er også satt opp relative kontraindikasjoner som går på risiko for komplikasjoner i forløp av behandling (vedlegg 1).

De aktuelle pasientene ble identifisert ved gjennomgang av prosedyreregisteret ved intervensjonsradiologisk avdeling på UNN. Materialet for undersøkelsen bestod av journal, kurvepapirer og laboratorieprøver tilhørende alle pasienter som fikk aktuell behandling ved UNN i tidsrommet 1998 – 2004, dette var totalt 71 pasienter. Under gjennomgang av materialet måtte 15 av pasientene utgå på grunn av mangelfulle journalopplysninger. Statistikken bygger derfor på de 56 resterende pasientene.

Før gjennomgang av materialet utarbeidet vi i samarbeid med veileder et registrerings skjema som skulle fylles ut for hver pasient. Skjemaet inneholdt 127 variabler (vedlegg 2). Data ble registrert og statistisk behandlet i SPSS, versjon 12.0. Det ble utført deskriptiv statistikk og lineære regresjonsanalyser for å se på sammenhengen mellom d-dimer og grad av trombolyse.

5.0 Resultater

I vårt materiale var gjennomsnittsalderen 44 år, 78 % av pasientene var kvinner. Liggetid i sykehus etter diagnose var i gjennomsnitt 14 dager (tabell 1). Av risikofaktorer tok 21 % av pasientene østrogentilskudd, enten i form av antikonseptiva eller HRT. Tjue prosent av pasientene hadde kjent cancer eller fikk diagnostisert cancer påfølgende år. Tjue prosent av pasientene hadde hatt tidligere VTE (tabell 2). Vi lette også etter antatt utløsende årsak til DVT, i 29 % av tilfellene kunne vi ikke finne noen sikker utløsende faktor. I 16 % av tilfellene hadde pasienten gjennomgått kirurgi i løpet av de siste 14 dager (tabell 3).

Trettito av pasientene hadde DVT i underekstremitet, i 63 % av disse var bekkenvener proksimale begrensning. Tjuefire av pasientene hadde DVT i overekstremitet, i 75 % av disse var vena subclavia proksimale begrensning. Hos 56 % av pasientene var trombestørelsen over 30 cm (tabell 4).

Gjennomsnittelig varighet av trombolysbehandling var 59 timer. I 71 % av tilfellene ble det gjort ballongdilatasjon, i 34 % stentimplantasjon (tabell 5).

I 85 % av tilfellene lyserte tromben med over 50 %, i 39 % av tilfellene lyserte tromben med over 90 %. Hos 6 % av pasientene så man ingen grad av lyse (tabell 5).

Av komplikasjoner var blødning fra innstikkssted hyppigst, dette forekom i 48 % av tilfellene. Hos 19 % av pasientene ble det behov for blodtransfusjon. En pasient (2 %) fikk intracerebral blødning. Elleve pasienter (12,5 %) døde påfølgende år (tabell 6).

Vi fant ingen sammenheng mellom d-dimer respons, det vil si d-dimer verdi dag 1 etter oppstart med trombolys, og grad av trombolys (data ikke vist, se figur 1).

Vi fant ingen sammenheng mellom symptomvarighet og trombolys. Det var ingen forskjell i grad av lyse mellom oppstart av behandling før og etter 21 dagers symptomvarighet (data ikke vist).

6.0 Diskusjon

I vårt materiale fant vi signifikant trombolyse (> 50 % lyse av trombe) hos 85 % av pasientene. Dette samsvarer med tidligere studier av kateterbasert trombolytisk behandling der en har funnet signifikant trombolyse i ca 80 % av tilfellene ved DVT (45). Studier som har evaluert systemisk trombolysebehandling av akutt dyp venetrombose med streptokinase eller urokinase har vist signifikant trombolyse hos 50 % (35).

Systemisk trombolysebehandling er lite brukt på grunn av faren for alvorlige blødninger. Ved bruk av kateter setter en trombolytisk agens lokalt i tromben. Dermed oppnår en høy konsentrasjon lokalt uten at den systemiske konsentrasjonen blir like høy. I vår undersøkelse så vi at 48 % fikk lokal blødning fra innstikksstedet. En pasient (2 %) fikk indre blødning, og 1 pasient fikk inntrecerebral blødning etter behandling. Andre studier viser alvorlige blødninger hos 5-10 % av pasientene som får kateterbasert trombolyse (41, 42). Syv pasienter døde påfølgende år etter behandling. I vårt materiale hadde 11 pasienter (20 %) cancer eller fikk diagnosen påfølgende år. Syv av disse pasientene hadde utbredt sykdom og var under palliativ behandling. Trombolysebehandlingen ble i disse tilfellene en del av den palliative behandlingen. Av de 7 pasientene som døde innen et år etter behandlingen hadde 6 cancersykdom med metastaser, hos 3 av disse utgikk tromben fra et Hickmankateter. Den siste pasienten som døde innen et år etter behandlingen var den samme pasienten som fikk intracerebral blødning.

D-dimer uttrykker koagulasjons- og fibrinolyseaktivitet. Den brukes i monitoreringen av behandlingsrespons ved trombolyse. I studien ønsket vi å se om d-dimer verdi på dag 1, dvs. etter ett døgn infusjon av trombolyse, kunne predikere grad av lyse ved avsluttet behandling. I vårt tallmateriale kunne vi ikke finne noen sammenheng mellom d-dimer respons og grad av lyse.

Det gikk i gjennomsnitt 14 dager fra symptomdebut til diagnose og trombolyse. Enkelte av pasientene hadde lang symptomvarighet. Tidligere studier har påpekt at en oppnår best behandlingsresultat ved oppstart av behandling tidlig etter symptomdebut, før tromben er organisert. Fra vårt materiale kan vi ikke se en slik sammenheng.

Den anbefalte grense av symptomvarighet for trombolysebehandling ved UNN er 21 dager. I vårt materiale fant vi ingen forskjell i grad av lyse om behandlingen ble startet opp innen 21 dagers symptomvarighet. Da vårt materiale er forholdsvis lite, vil videre undersøkelser være nødvendig for en endrer de fastsatte retningslinjene.

Sammenliknet med den etablerte behandlingen av DVT med heparin, er kateterbasert trombolyse ressurskrevende. Det kreves at pasienten er inneliggende under behandlingen med nøye monitorering og daglig radiologisk undersøkelse. I vårt materiale var behandlingstid i gjennomsnitt 59 timer, men som nevnt ovenfor ble liggetid i sykehus i gjennomsnitt 14 dager (tabell 1). Det er ikke gjort grundige follow-up studier av pasienter som har fått kateterbasert trombolyse med tanke på posttrombotisk syndrom. Det er gjort slike studier hvor en har sammenliknet antikoagulasjonsbehandling med systemisk trombolyse, en så der redusert forekomst av posttrombotisk syndrom hos pasientene som fikk trombolyse (39). I og med at lokal trombolyse gir større grad av lyse og friere karlumen enn systemisk trombolyse er det rimelig å anta at grad av posttrombotisk syndrom er ytterligere redusert ved denne behandlingen.

Tabeller

Tabell 1

Karakteristika ved pasienter innlagt ved UNN i perioden 1998-2004 med diagnosen dyp venøs trombose for behandling med lokal kateterbasert trombololyse (n=56)

Karakteristika	Gjennomsnitt (95%KI)
Alder (år)	44 (40-49)
Kjønn (% menn)	22 (11-33)
Innlagt i sykehus (%)	30 (13-74)
Liggetid i sykehus (dgr)	14 (11-17)
Symptomvarighet (dgr)	14 (9-18)

Tabell 2

Fordeling av risikofaktorer (%) blant pasienter innlagt i UNN i perioden 1998-2004 med diagnosen dyp venøs trombose for behandling med lokal kateterbasert trombolyse (n=56)

Risikofaktorer	Forekomst (95% KI)
Fedme	13 (4-21)
Tidligere VTE	20 (9-31)
Østrogenilskudd	21 (10-33)
Arv	9 (1-17)
Varicer	5 (-1-11)
Graviditet	0
Puerperium	13 (4-21)
Kreft	20 (9-30)
Andre sykdommer	9 (1-17)

Tabell 3

Utløsende årsaker (%) til dyp venøs trombose blant pasienter innlagt i UNN i perioden 1998-2004 for behandling med lokal kateterbasert trombololyse (n=56)

Utløsende faktor	Forekomst (95%KI)
Kirurgi	16 (8-26)
Traume	5 (-1-11)
Akutt indremedisin	0
Sengeleie	2 (-2-5)
Lang reise	7 (0-14)
Fly reise	4 (-1-9)
Immobilisering	9 (1-17)
Annet	16 (6-26)
Idiopatisk DVT	29 (17-41)

Tabell 4

Proksimal begrensning av venetromboser i over- og underekstremitetene og trombestørrelse hos pasienter innlagt i UNN i perioden 1998-2004 med diagnosen dyp venøs trombose for behandling med lokal kateterbasert trombolyse (n=56)

	Andel (%)
Underekstremiteter (n=32)	
Femoralis	3
Bekkenvener	63
Vena cava inferior	34
Overekstremiteter (n=24)	
Axillaris	0
Subclavia	75
Vena cava superior	25
Trombestørrelse	
< 10 cm	16
10-30 cm	28
>30 cm	56

Tabell 5

Behandling og oppnådd grad av trombolyse hos pasienter innlagt i UNN i perioden 1998-2004 med diagnosen dyp venøs trombose for behandling med lokal kateterbasert trombolyse (n=56)

	Gjennomsnitt (95%KI)
Behandlingstid (timer)	59 (50-69)
Ballong dillatasjon (%)	71 (59-84)
Stent implantasjon (%)	34 (21-47)
Grad av trombolyse (%)	
Ingen	6
<50%	9
50-90	46
>90%	39

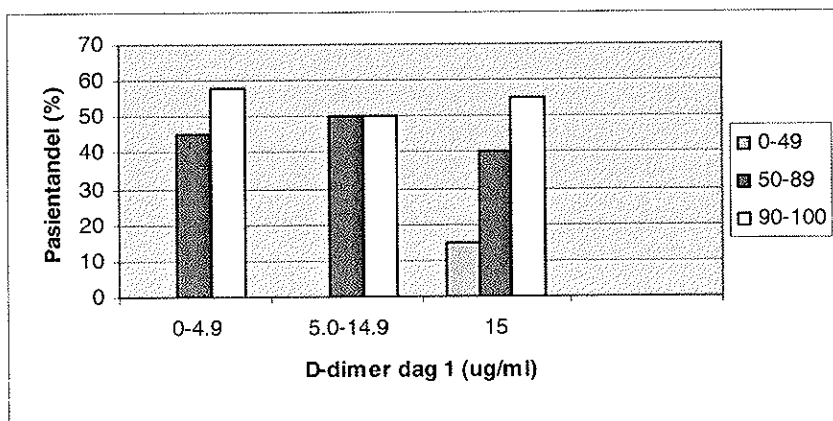
Tabell 6

Komplikasjoner under og etter lokal kateterbasert trombolyse hos pasienter innlagt i UNN i perioden 1998-2004 med diagnosen dyp venøs trombose for behandling med lokal kateterbasert trombolyse (n=56)

Komplikasjon (%)	Andel (%) (95%KI)
Lokal blødning innstikksted	48 (34-62)
Hud blødning	15 (5-25)
Hematuri	6 (-1-12)
Indre blødninger	2 (-2-6)
Transfusjonsbehov	19 (8-30)
Hb-fall >2g/dl	17 (6-28)
Intracerebral blødning	2 (-2-6)
Dødsfall grunnet blødning	0
Retrombose følgende år	7 (0-13)
Død påfølgende år	13 (7-20)

Figur 1

D-dimer verdi dag 1 etter opstart av lokal kateterbasert trombolyse hos pasienter innlagt i UNN i perioden 1998-2004 med diagnosen dyp venøs trombose for behandling med lokal kateterbasert trombolyse (n=56). Farge på søyler etter grad av lyse.



7.0 Referanseliste

- 1) Salonen Ros H, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risks of Circulatory Diseases in late Pregnancy and Puerperium. 2001 Lippincott WW, vol 12 (4), p456-460
- 2) T Schwarz, G. Siegert, W. Oettler et al. Venous trombosis after long-haul flights, Arch Intern Med 163 (2003), pp 2759-2764.
- 3) CW Kelman, MA Kortt, NG Becker et al. Deep vein thrombosis and air travel: record linkage study, BMJ 327 (2003), pp 1072-1075.
- 4) Schreijer AJM, Cannegieter SC, Meijers JCM, Middeldorp S, Buller HR, Rosendaal FR. Activation of coagulation system during air travel: a crossover study. The Lancet 2006- 17, p 832-838
- 5) Carr BR, Ory H. Estrogen and progesterin components of oral contraceptives; relationship to vascular disease. Contraception 1997; 55 (5); 267-72
- 6) Eriksson B, Dahl O. Prevention of venous thromboembolism following orthopaedic surgery. Drugs 2004; 64 (6); 577-595
- 7) Sidney S, Petitti D, Soff G, Cundiff D, Tolan K, Quesenberry C. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. Science Direct- Contraception July 2004, p 3-10.
- 8) Douketis J. Hormone replacement therapy and risk for venous thromboembolism; What`s new and how do these findings influence clinical practice. Lippincott WW, Sep-2005, pp 395-400.
- 9) Cutuli B, Petit JC, Fricker JP, Schumacher C, Velten M, Abecassis J. Thromboembolic accidents in postmenopausal patients with adjuvant treatment by tamoxifen. Frequency, risk factors and prevention possibilities. Bull Cancer. 1995 Jan; 82(1); 51-6
- 10) Blom J, Doggen C, Osanto S, Rosendaal F. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. Jama 2005; 293; 715-722.
- 11) Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997; 350: 1795-8.

- 12) Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H. Clinical assessment of suspected deep vein thrombosis; comparison between a score and empirical assessment. *J intern med* 2000; 247(2); 249-254
- 13) Stevens SM, Elliott CG, Chan KJ. Withholding anticoagulation after negative result on duplex ultrasonography for suspected symptomatic deep vein thrombosis. *Ann intern med* 2004; 140, 985-91; 140.
- 14) Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, Weg JG. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100; 598-603
- 15) Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial bloodgasanalyses in the assesment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996; 109; 78-81.
- 16) Perrier A, Howart N, Didier D et al. Performance of helical computed tomographyn unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann intern med* 2001; 135; 88-97
- 17) Eichlisberger R, Frauchiger B, Widmer MT, Widmer LK, Jager K. Late sequelae of deep venous thrombosis: a 13-year follow- up of 223 patients. *Vasa* 1994; 23: 234-43
- 18) Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cupini S, Villalta S, Carta M et.al. The long term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 7-12
- 19) van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MA, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism
- 20) Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease (Sixt ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy). *Chest* 2001; 119: 176-93.
- 21) Lee A and Hirsh J. Diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Ann Rev Med* 2002; 53: 15-33.
- 22) Schulman S. Management of venous thromboembolism; Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD. *Postgraduate Hæmatology* 5. edition: 2005 : 914, 916.

- 23) Comerote AJ, Thrombolytic therapy in deep venous thrombosis I: Comerota AJ, Red. Thrombolytic therapy for peripheral vascular disease. Philadelphia Lippincott, 1995; 175-195
- 24) Rusten LS, Abliggaard U, Ly B, Brøyen T. Behandling av iliofemoral trombose. Tidsskrift Nor Lægeforening 1989; 1502-5
- 25) Thèry C, Bauchart JJ, Lesenne M, Asseman P, Flajollet JG, Legghe R et al. Predictive factors of effectiveness of streptokinase in deep venous thrombosis. Am Cardiol 1992; 117-22
- 26) Goldhaber SZ, Buring JE, Lipnick RJ, Henekens CH. Pooled analyses of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep venous thrombosis. AJM 1984; 76; 393-7.
- 27) Johnson H. Treatment of thrombosis in the iliofemoral and subclavian veins and venous thrombosis in other regions. I: Wærsted A, Westbye O, Beermann B, Strandberg K, red. Workshop; treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism. Oslo: Statens legemiddelkontroll, 1995; 123-40)
- 28) Wells PS, Forster AJ. Thrombolysis in deep vein thrombosis; is there still an indication? Thromb Hamost 2001; 86; 499-508
- 29) Schweizer J, Kirch W, Koch R, Elix H, Helner G, Forkmann L, Graf A. Short- and long-term results after thrombolytic treatment of deep venous thrombosis. J Am Coll Cardiol. 2000 Oct; 36 (4); 1336-43
- 30) Ly W, Njastaad AM, Sandbæk J et al. Kateterbasert trombolytisk behandling av bekkenvenetrombose. Tidsskr. Nor lægeforen. 2004; 124; 478-80
- 31) Bjarnason H, Kruse JR, Asinger DA, Nazarian GK, Dietz CA jr, Caldwell MD et al. Iliofemoral deep venous thrombosis; Safety and efficacy outcome during five years of catheter-directed thrombolytic therapy. J Vask Interv radiol 1997; 8; 405-18
- 32) Morgan R, Belli A. Percutaneous thrombectomy; a review. Eur.radiol. (2002) 12; 205-217.
- 33) Schulman S. Management of venous thromboembolism; Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD. Postgraduate Hæmatology 5. edition: 2005 : 917

8.0 Vedlegg

- 1) Retningslinjer for kateterbasert trombolytisk behandling av DVT. Medisinsk avdeling Universitetssykehuset Nord-Norge. JBH 220502.
- 2) Registreringsskjema. Lokal kateterbasert trombolytisk behandling av dyp venøs trombose.

Retningslinjer for kateterbasert lokal trombolytisk behandling av DVT

A. Diagnostikk og utredning

- diagnosen DVT verifiseres med ultralyd og venografi
- venografi brukes som diagnostisk verktøy og for å bestemme utbredelsen av trombosen

B. Indikasjoner

- proksimal venøs trombose
 - ileofemoralgebetet/bekkenvene/vena cava inferior
 - v.axillaris/subclavia/vena cava superior
 - annen lokalisasjon ved truet sirkulasjon
- alder < 70 år
- symptomvarighet helst < 21 dager

C. Kontraindikasjoner/forsiktighetsregler

- flotterende trombe/symptomgivende lungeemboli
- klinisk mistanke om økt blødningstendens (anamnese)
- pågående eller nylig gjennomgått indre blødning (f.eks. ulcus/tarmblødning)
- tidligere hjerneblødning
- intrakraniell eller intraspinal tumor
- hodetraume siste 14 dager
- kirurgi eller organbiopsi siste 14 dager (ved større inngrep, individuell vurdering)
- cerebral trombose/embolisme siste 3 mnd
- ukontrollert hypertensjon (BT>180/110)
- trombocytter < 100 eller PT-INR > 2.5
- svangerskap
- nyresvikt (kreatinin > 200 µmol/l) eller leversvikt (ASAT/ALAT > 5x øvre referanse)
- epiduralkateter
- bakteriell endokarditt

-NB! Pasienten skal ikke ha intramuskulære injeksjoner før eller under trombolyse behandlingen!

C. Fremgangsmåte ved henvisning av pasient

- bekreft diagnose og trombosens utbredelse med venografi
- start antikoagulasjonsbehandling med lav molekylvekt heparin dosert 2x per døgn inntil lokal trombolyse (f.eks. Klexane 1.0 mg/kg x2 per døgn). Ingen marevanisering
- hematologisk vakt, calling 33-460**, kontaktes på dagtid (08-16) for vurdering av indikasjon/kontraindikasjoner
- hematologisk vakt kontakter **invasiv radiolog** for presentasjon av pasient og avtale om behandlingsstart;
 - Kulbir Singh, tlf 45348, calling 88-28310

-Satish Kumar, tlf 69044, calling 33-631

-Kjetil Andreassen, tlf 28419

-behandlingsstart tilstrebes på dagtid, fortrinnsvis i perioden mandag-onsdag (untatt ved truet sirkulasjon)

-i påvente av lokal trombolytisk behandling skal pasienten ha behandling med lav molekyl vekt heparin

-hematologisk vakt informerer avdelingen (MOA/hematologisk seksjon) om pasienten

E. Blodprøver (skal tas før antikoagulasjonsbehandling)

-Hb, hvite, trombocytter, blodgruppe, urinstoff, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP

-Cephotest, PT-INR, D-dimer, fibrinogen

-trombofiliutredning; antitrombin, protein C, protein S, APC resistens, Lupus antikoagulans/anti-cardiolipin antistoff

F. Radiologisk prosedyre

-invasiv radiolog kontaktes telefonisk av hematologisk vakt for avtale om pasienten (kfr. punkt D)

-pasienten henvises til kateterbasert trombolysse via vanlig røntgen rekvisisjonsskjema

-invasiv radiolog er ansvarlig for valg av kateter og innlegging av kateter

-proksimale del av tromben behandles først slik at degraderingsproduktene får fritt avløp

-bolusdose med lytisk agens (Actilyse) injiseres av invasiv radiolog

-infusjon av heparin og Actilyse startes i røntgen avdelingen

-invasiv radiolog er ansvarlig for merking av inngangene i kateteret for heparin og Actilyse

-pasienten flyttes til avdelingen (MOA/hematologisk seksjon)

-den aktuelle avdeling er ansvarlig for senere tilberedning av infusjonsløsninger av Actilyse og heparin

-venografikontroll planlegges hver 20-24. time så lenge trombolytisk behandling pågår

-behandlingen skal tilstrebe komplett trombolysse, da risikoen for retrombose og okklusjon er omvendt proporsjonal med trombolyssegraden

-stentimplantasjon skal bare gjøres i større kar (vv.iliacae, vena cava sup/inf, vv.subclavia) da risikoen for stentokklusjon øker med redusert karvidde

-trombolyssebehandlingen avsluttes dersom komplett trombolysse er oppnådd eller maksimalt etter 96 timers trombolytisk behandling

-beslutning om videre strategi under trombolytisk behandling skjer i samråd med invasiv radiolog og vakthavende hematolog

-effekten av trombolytisk behandling skal dokumenteres med venografi

G. Medikamentell prosedyre

-5mg Actilyse (5 mg tørrstoff løses i 10 ml 0.9% NaCl) injiseres som bolusdose på røntgenavdelingen

-kontinuerlig infusjon av Actilyse (0.01 mg/kg/time). 15 mg blandes i 500 ml 0.9% NaCl (i røntgen avdelingen), senere blandes 20 mg i 500 ml 0.9% NaCl

-doseringskjema for Actilyse;

Kroppsvekt (kg)	Infusjon (mg/time)	Infusjonshastighet (15mg i 500ml)(ml/time)	Infusjonshastighet (20mg i 500ml)(ml/time)
50	0.50	16.7	12.5
60	0.60	20	15
70	0.70	23.3	17.5
80	0.80	26.7	20
90	0.90	30	22.5
100	1.00	33.3	25

-ufraksjonert heparin gis som kontinuerlig intravenøs infusjon samtidig med Actilyse

-5000 IU ufraksjonert heparin gis som en bolusdose

-heparin doseres initialt 300 IU/kg/24 timer (20.000 IU blandes med 500 ml 0.9% NaCl)

-doseringskjema for ufraksjonert heparin;

Kroppsvekt (kg)	Infusjonshastighet (ml/time)
50	16
60	19
70	22
80	25
90	28
100	31

-heparin dosen justeres i henhold til Cephatest som skal være 50-70 sek.

-Cephatest måles 2 ganger per døgn, første gang 6-8 timer etter oppstart av heparin infusjon

-i tillegg kontrolleres Cephatest 6-8 timer etter dosejustering av heparin

-ved Cephatest < 40 sek. gis ny bolus dose 5000 IU heparin og heparin dosen økes 15%

-ved Cephatest >40 sek og <50 sek. økes heparin dosen med 10%

-ved Cephatest >50 sek og < 70 sek holdes heparin dosen uendret

-ved Cephatest 71-100 sek reduseres heparin dosen med 10%

-ved Cephatest >100 sek stoppes heparin infusjon 1 time før videre infusjon med 10% redusert heparin dose

- H. Monitorering under trombolytisk/heparin behandling**
-blodtrykk, puls og inspeksjon av innstikksteder foretas hver 1/2 time de første 2 timer etter start av prosedyren, deretter hver time i 4 timer, og senere 4 ganger i døgnet
-Cephotest og fibrinogen måles 2 ganger i døgnet (kl. 08 og kl. 17)
-Hb, trombocytter, PT-INR, d-dimer måles daglig kl. 08
- I. Overvåkning under trombolytisk behandling**
-generell og lokal blødningstendens
 -vakthavende hematolog (dagtid) / vakthavende lege (kveld/natt) kontaktes ved Hb fall > 2.0 g/dl, blødning eller hematom
 -ved klinisk mistanke om alvorlig blødning (intracerebral/intraabdominal/retroperitoneal) rekvireres CT av aktuelle organ
 -**ansvarlig hematolog skal kontaktes før behandlingen avbrytes**

-ved fall i fibrinogen til < 1.0 g/l, stoppes Actilyse infusjonen i 2 timer og etterpå reduseres infusjonshastigheten med 50%
- J. Antikoagulasjonsbehandling etter trombolytisk behandling**
-etter avsluttet trombolytisk/heparin behandling startes vanlig antikoagulasjonsbehandling
-behandling med lav molekylvekt heparin startes umiddelbart etter seponering av heparin infusjon
-lav molekylvekt heparin doseres 2x per døgn (f.eks Klexane 1.0 mg/kg 2x per døgn) i minimum 5 dager og inntil PT-INR har vært i terapeutisk nivå (2-3) i 2 døgn
-marevanbehandling startes samme dag som trombolytisk behandling er avsluttet etter vanlige retningslinjer for oppstart av marevan behandling
 -behandlingsintensitet; INR 2.0-3.0
 -behandlingslengde; -minimum 12 mnd
 -livslang ved stentimplantasjon eller signifikante stenoser
 -se for øvrig retningslinjer for behandling av DVT
-elastisk strømpe brukes i minimum 6 mnd eller så lenge hevelsen er tilstede

Registreringsskjema

Lokal kateterbasert trombolytisk behandling av dyp venøs trombose

INIT: _____ ALDER: _____ SEX: _____ (0=kv, 1=m)

Årstart (AAR): _____ (1999-2004)

Pasientstatus (PSTAT): _____ (0=ikke innlagt, 1=innlagt i sykehus)

Liggetid i sykehus etter diagnose (LIGTID): _____ (dgr)

RISIKOFAKTORER (0=nei, 1=ja)

Fedme (FEDME): _____ (BMI>30 eller angitt i journalen)

Tidligere VTE (TVTE): _____ (0=nei, 1=1x, 2=2x, 3=>2x)

Østrogenilskudd (OST): _____

Arv (ARV): _____ (VTE hos førstegradsslektninger før 60 års alder)

Varicer (VAR): _____

Graviditet (GRAV): _____

Puerperium (PUER): _____

Kreft (KREFT): _____ (0=ingen, 1=manifest kreft, 2=kreftdiagnose påfølgende år)

Andre sykdommer (ASYK): _____ (hjerteinfarkt (siste året), slag (siste året), KOLS, myeloproliferative, SLE, kronisk infeksjon)

UTLØSENDE FAKTORER (0=nei, 1=ja)

Kirurgi (KIR): _____ (siste 14 dgr)

Traume (TRAUME): _____ (siste 14 dgr)

Akutt indremed.tilstand (AIMS): _____

Aktuell kreft (AKREFT): _____

Sengeleie (SENG): _____ (sengeleie > 3 dgr)

Reise (REISE): _____ (Lang reise(bil, båt, tog) > 4 timer siste 14 dgr)

Flyreise (FLY): _____ (Lang flyreise > 4 timer siste 14 dgr)

Annen immobilisering (AIMMOB): _____

Annen utløsende faktor (AFAKT): _____

Spontan oppstått VTE (SPONTAN): _____

DIAGNOSTIKK (0=nei, 1=ja)

Hb: _____g/dl Hvite: _____x10⁹/L trombocytter: _____x10⁹/L Kreat: _____ ASAT: _____
ALAT: _____ ALP: _____ CRP: _____ Cephotest: _____ PT-INR: _____ d-dimer: _____
Fibrinogen (FIB): _____

Trombofiliutredning (TROMBO): _____ (0=ingen, 1=ved innleggelsen, 2=senere påfølgende år)
AT: _____(%) PS: _____(%) PC: _____(%) APC: _____(ratio) LUPUS: _____ (0=neg,
1=pos)

Ultralyd(ULYD): _____
Venografi (VEGR): _____
Lungescint (LSCINT): _____
Spiral-CT (SCT): _____
Pulmonal angiografi (PANGIO): _____
CT: _____

Lungeemboli(LE): _____
DVT i underkøst (DVTU): _____ (proksimale begrensning 1=femoralis, 2=bekkenener, 3=VCI)
DVT i overkøst (DVT0): _____ (proksimal begrensning 1=axillaris, 2=subclavia, 3= VCS)
Venøs trombose annet sted (AVTE): _____ (angi lokalisering)
Trombestørrelse (TSTOR): _____ (1= < 10 cm, 2= 10-30 cm, 3= >30 cm)

BEHANDLING (0=nei, 1=ja)

Symptomvarighet (SYMVAR): _____ dgr
Kontraindikasjoner (KINDIKA): _____
Kateter innleggelse (KATINN): _____ (1=distalt for trombe, 2= proksimalt for trombe, 3=1+2)
Endret dose av trombolytika (TROMDOSE): _____
Behandlingstid (BHTID): _____ timer
Ballongdilatasjon: _____
Stentimplantasjon: _____
Behandlingseffekt – grad av trombolyse (GLYSE): _____ (0=ingen eller progresjon, 1= < 50%,
2=50-90% , 3= > 90%)

Behandlingstid heparin etter avsluttet trombolyse (THEP): _____ dgr
Type heparin (HEPTYPE): _____ (1=UFH, 2=LMWH)
PT-INR ved utskrivelsen (INRU): _____ (ratio)
Anbefalt tid for marevan behandling (MARTID): _____

MONITORERING AV BEHANDLING

Cepho0d1: _____ Cepho0d2: _____ Cepho1d1: _____ Cepho1d2: _____ Cepho2d1: _____
Cepho2d2: _____ Cepho3d1: _____ Cepho3d2: _____ Cepho4d1: _____ Cepho4d2: _____
Cepho5d1: _____ Cepho5d2: _____

FIB0d1:___ FIB0d2:___ FIB1d1:___ FIB1d2:___ FIB2d1:___ FIB2d2:___
FIB3d1:___ FIB3d2:___ FIB4d1:___ FIB4d2:___ FIB5d1:___ FIB5d2:___

HB0d:___ Hb1d:___ Hb2d:___ Hb3d:___ Hb4d:___ Hb5d:___
TRC0d:___ TRC1d:___ TRC2d:___ TRC3d:___ TRC4d:___ TRC5d:___
INR0d:___ INR1d:___ INR2d:___ INR3d:___ INR4d:___ INR5d:___
DDIMER0d:___ DDIMER1d:___ DDIMER2d:___ DDIMER3d:___ DDIMER4d:___
DDIMER5d:___

BLØDNINGSKOMPLIKASJONER UNDER TROMBOLYSE (0=nei, 1=ja)

Blødning lokalt (LOKBLOD):___
Hud/slimhinne blødninger (HUDBLOD):___
Hematuri (HEMURI):___
Indre blødninger (IBLOD):___
Transfusjonsbehov (TRANS):___
Hb-fall > 2 g/dl (HBFALL):___
Intracerebral blødning (ICERBLOD):___
Dødsfall pga blødning (BLODDOD):___
Tid til alvorlige blødninger (BLODTID):___

SENKOMPLIKASJONER (0=nei, 1=ja)

Retrombose (RETROMB):___
Tid til retrombose (TROMBTID):___
Lokalisering av retrombose (RELOK):___ (1=samme sted, 2=DDVT, PDVT, 4=annen
lokalisering, 5=LE)
Død (DOD):___ (påfølgende år)

Posttrombotiske plager

Utvidete blodårer (UBLOD):___
Åreknuter (AKNUT):___
Hevelse (HEV):___
Smertor (SMERT):___
Pigmentforandringer (PIGMENT):___
Sår (SAR):___