

Belönas för forskning om blodets koagulation

För omkring fem år sedan avslöjades att resistens mot aktiverat protein C kan vara orsak till trombosjukdom. Nära hälften av alla patienter med blodpropp är resistenta mot APC. Sambanden är påvisade av Björn Dahlbäck, som 27 november belönas med det Söderbergiska priset i medicin för sin banbrytande forskning om blodets koagulation.

Protein C är ett K-vitaminberoende plasmaprotein med central funktion vid reglering av blodkoagulationen. Aktiverat protein C (APC) har en unik förmåga att neutralisera koagulationsfaktorerna Va och VIIa och kan därmed i praktiken »stänga av» en påbörjad koagulationsprocess. Faktorerna Va och VIIa – som är avgörande co-faktorer vid två typer av koagulationsreaktioner: aktivering av faktor X och aktivering av protrombin – går bokstavligt sönder i kontakt med APC, medan det inaktiva enzymet saknar effekt.

Protein C upptäcktes för ca 20 år sedan av Johan Stenflo, och proteinets roll i antikoagulationssystemet har därefter varit av grundläggande intresse för internationell forskning som rör trombosgenes.

Banbrytande forskning

Professor Björn Dahlbäck, institutionen för klinisk kemi, avdelningen för koagulationssjukdomar, Universitetssjukhuset MAS, Malmö, tilldelas 27 november 1996 års Söderbergiska pris i medicin, för banbrytande forskning om blodets koagulation – inklusive den kliniskt viktiga upptäckten av ett samband mellan venös trombos och en ärftlig resistens mot aktiverat protein C.

Björn Dahlbäck tillhör den krets av pionjärer som, tillsammans med professor Johan Stenflo och medarbetare vid institutionen för klinisk kemi i Malmö,

varit med om att vidareutveckla kunskaperna om protein C. Dahlbäck lyckades i början av 1980-talet rena faktor V från human plasma, vilket gav en första möjlighet att detaljgranska den proteolytiska process som äger rum när faktor V bryts ner av APC.

Under 1980-talet inleddes ett mer direkt kliniskt arbete med att undersöka protein C hos patienter med trombos. Entydiga indikationer visade tidigt att individer med brist på protein C löper ökad risk för trombos.

Upptäckten att vissa människor också kan vara resistenta mot APC, och av den anledningen mer utsatta för trombosjukdom, började nystas upp i Malmö i början av 1990-talet.

Konfunderande fynd

Björn Dahlbäck berättar för Läkartidningen att en laboratorieassistent, som analyserade prov från trombospatienter, hade lagt märke till att det ibland blev olika värden på protein C beroende på hur mycket hon spädde provet. Fenomenet hade uppträtt särskilt tydligt i plasma från en viss speciell patient och den givna frågan blev: Vad skall man anteckna för värde när resultaten varierar på det sättet?

Den konfunderande iakttagelsen blev startpunkt för ett forskningsprojekt med inledande syfte att klarlägga om det var fel på den analysmetod som användes för att spåra protein C.

– Vi genomförde en serie experiment för att testa olika möjligheter till felsökning. När vi satte till aktiverat protein C – taget från en annan individ – till patientens plasma blev svaret dock inte det normalt förväntade.

Björn Dahlbäck anser att kombinationen av p-piller och APC-resistens bör diskuteras mer fördjupat i den medicinska riskdebatten.

– Tillskottet av APC förlängde inte, som det *borde* ha gjort, koagulationstiden, mätt med vanlig standardmetodik. Observationen förvånade men blev sedan den grundläggande byggsten som fick oss att förstå att det inte var fel på testmetoden, och att patienten inte heller led brist på protein C utan att det i stället förelåg resistens mot APC.

Genetisk defekt

Hypotesen om resistens kunde snart bekräftas, och det blev sedermera även visat att resistens mot APC beror på en nedärvd mutation i den gen som kodar för koagulationsfaktor V. Den genetiska polymorfism som det är fråga om förstör exakt den position i genomet som svarar för att APC klyver faktor V.

Vad vet man om sambandet mellan APC-resistens och trombosjukdom?

– Den här mutationen, heterozygot nedärvd, ger mellan fem och tio gånger statistiskt ökad risk för venös trombosjukdom. Mer positivt utsagt, de allra flesta individerna i den gruppen kommer aldrig att drabbas av trombos, men de har en påvisbart ökad risk.

– Homozygot nedärvd innebär APC-resistens en kraftigt förhöjd risk för trombosjukdom; statistiskt mellan 50 och 100 gånger ökad risk.

– Risken påverkas i praktiken dock alltid av olika kombinationer av APC-resistens och omgivningsfaktorer, t ex postoperativa förlopp och användning av p-piller, förklarar Björn Dahlbäck.

Hur vanlig är den genetiska defekt

INTERVJU

BO LENNHOLM

som förknippas med APC-resistens? Sammanställning av en stor serie data från koagulationslaboratoriet i Malmö har nyligen visat att ca 40 procent av alla undersökta trombospatienter är APC-resistenta. Även i den svenska normalbefolkningen är resistens vanlig.

– I södra Sverige räknar vi med att mellan 10 och 15 procent av befolkningen är APC-resistenta. Prevalensen växlar lite grann i olika länder, och det högsta man hittills har uppmätt är 15 procent i Kristianstadsområdet. Nästan lika höga prevalenstal har uppmätts på andra håll i världen.

– Internationellt vet man att APC-resistens är ett vanligt fenomen bland kaukasier (dvs vita), medan det förekommer mer sällan bland afrikaner och asiater. I länder som Italien och Spanien räknar man med att ca 2 procent av befolkningen är resistenta. I England är motsvarande tal ca 5 procent, i Tyskland ca 8 procent och i USA ca 5 procent.

– Dessa observationer stämmer med den väl kända iakttagelsen att japaner, kineser och andra asiater har väldigt liten risk att få blodpropp. Venös trombosjukdom är ovanlig i Asien.

APC-resistens och p-piller

Björn Dahlbäck anser att kombinationen av p-piller och APC-resistens är den faktor som bör tas på störst allvar när det gäller konkret, klinisk risk.

– P-piller och APC-resistens ger en multiplikativ riskökning. Om vi utgår från att p-piller i sig ger en ca 2–3 gånger förhöjd risk för trombos och att APC-resistens i sig ökar risken ca 5–10 gånger så blir summan en 35–50 gånger förhöjd trombosrisk för individer med heterozygot nedärvd resistens.

– Homozygota individer, dvs kvinnor som ärvt sin APC-resistens från båda föräldrarna, har ca 300–500 gånger ökad risk för trombosjukdom i samband med p-pillerbruk, förklarar Björn Dahlbäck.

Vad innebär dessa kalkyler i absoluta tal? Hur farligt är det i praktiken för en kvinna med APC-resistens att använda p-piller?

– För en heterozygot individ är risken ca 0,3 procent per år. Det betyder i praktiken att under en tioårsperiod så riskerar ungefär 3 procent av de kvinnor som ingår i den gruppen och som äter p-piller att drabbas av trombos.

– I den homozygota gruppen är motsvarande risk 3 procent per år. Sett över en tioårsperiod föreligger således en statistisk risk för att var tredje kvinna drabbas av venös trombosjukdom.

Björn Dahlbäck bestämde slutsatsen att p-piller och APC-resistens är en tvivelaktig kombination.

– Kombinationen av heterozygot resistens och p-piller är uppenbart olämp-

lig. Vi kan i Sverige räkna med att en kvinna på 200 är homozygot APC-resistent, så problematiken är kliniskt reell och inte bara teoretisk.

Efterlyser fördjupad debatt

Björn Dahlbäck säger att han är delvis kritisk till det principbeslut som Svensk förening för obstetrik och gynekologi fattat om att man inte behöver screena kvinnor för APC-resistens före p-pillerrecept.

– Det borde kanske ha förts en något mer fördjupad debatt innan man satte en sådan strategi på pränt.

– Det råder nog i princip enighet om att kvinnorna med homozygot APC-resistens inte bör använda p-piller, men det gäller också att upptäcka relevanta riskfall. En detaljerad familjeanamnes är viktig, men ändå inte tillräcklig. Enligt ärftlighetslagarna har föräldrar till barn med homozygot APC-resistens oftast en heterozygot resistens.

Etiskt svår fråga

– När det gäller den större gruppen av kvinnor med heterozygot APC-resistens, dvs 10–15 procent av alla kvinnor i Sverige, står vi inför en etiskt mer intrikat fråga. Är en 3-procentig risk för venös trombosjukdom under tio års p-pillerbruk acceptabel?

– Något självklart svar finns inte. I många fall bedömer kvinnan själv säkert behovet av p-piller som så pass stort att hon är beredd att ta en risk på den nivån. I andra fall är hon kanske inte alls beredd att ta den risken, men då är frågan om kvinnor i allmänhet ens vet att risken finns, kommenterar Björn Dahlbäck och tillägger att det i många andra länder förs en mer aktiv och öppen debatt om p-piller och APC-resistens. I Österrike har man nyligen till och med beslutat införa allmän screening för APC-resistens före p-pillerrecept.

Att förebygga risker vid APC-resistens

Vilka möjligheter finns, mer generellt, att förebygga trombosrisk bland människor med APC-resistens? Hur skall den aktuella patientgruppen hanteras, t ex i samband med kirurgiska ingrepp?

– Patienter som är APC-resistenta bör ges profylax vid i stort sett alla typer av kirurgiska ingrepp. En riktad förebyggande insats, t ex i form av lågmolekylärt heparin, ger ett verksamt skydd.

– Det är också viktigt att APC-resistenta patienter inte är stillasittande och immobiliserade alltför länge. De bör, t ex i samband med långa flygresor, försöka utöva stretching eller andra rörelser så långt det är praktiskt möjligt.

– Problemet är att de risksamband som vi talar om baseras på genomgående nya rön. Det tar nog tyvärr väldigt lång tid innan den här kunskapen har penetrerat fullt ut i klinisk vardag.

Fortsatta studier

Björn Dahlbäck berättar att hans forskning om protein C nu går vidare, bl a med fortsatt fokusering på vissa grundläggande frågor som berör proteinets funktioner in vivo. Dahlbäckssgruppen har, i samarbete med företaget Chromogenix i Mölndal, även utvecklat ett diagnostiskt test för att mäta APC-resistens, ett test som är lanserat på världsmarknaden.

– När det gäller koagulationsforskningen i mer allmän mening hoppas vi på sikt kunna hitta även andra samband och andra kliniska orsaker till trombos. De biologiska effekter som hittills är kända förklarar ca 50–60 procent av alla inträffade trombosfall, så det är en del kvar som vi fortfarande inte förstår oss på. Sannolikt finns mer att hämta när det gäller blottläggande av genetiska samband. På sikt kanske man även kan göra individuella riskbedömningar med hjälp av analyser som riktas specifikt mot de genetiska defekter som man känner till.

Fördel i evolutionen?

Vad förklarar att APC-resistens är så pass utbredd i befolkningen?

– Under evolutionens gång kan det ha visat sig att mutationen i faktor V-genen inneburit också en biologisk fördel. Nackdelen för personer med sådan mutation är att de har en viss ökad risk för blodpropp.

– Spekulativt sagt kan fördelen i stället vara att de har ett koagulationssystem som är lite aktivare än hos andra.

– Vi har i Malmö gjort en undersökning bland gravida kvinnor, i samband med förlossning. Det visade sig att kvinnor som är APC-resistenta har mindre risk att drabbas av svåra blödningar i samband med förlossningen, berättar Björn Dahlbäck.

Prisregn över institutionen för klinisk kemi i Malmö

Även professor Johan Stenflo, institutionen för klinisk kemi vid Universitetssjukhuset MAS i Malmö, som upptäckte protein C, är nyligen belönad för banbrytande upptäckter rörande blodets koagulation.

För några veckor sedan fick han mota 1996 års stora Fernström-pris (Läkartidningen 42/96). Praktiskt taget samtidigt har således en och samma institution tagit hem två av de förmåsta medicinska pris som utdelas i Sverige till svenska forskare. •