

Trombosutredning – bara när patienten har nytta av resultatet



ANDERS SJÄLANDER, docent, överläkare, medicinkliniken, Sundsvalls sjukhus
 anders.sjalander@lvn.se
ANNA MISSIONS, AT-läkare, universitetssjukhuset MAS, Malmö
ELSA MULUGETA, med kand, läkarprogrammet, Universitets-

sjukhuset i Lund
THERESE WETTERLÖV, med kand, läkarprogrammet, Universitetssjukhuset i Lund
PETER J SVENSSON, docent, överläkare, Koagulationscentrum, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Venös trombos orsakas av en kombination av genetiska, livsstils- och miljöfaktorer. Begreppet familjär trombofili myntades i mitten av 1950-talet, då man kunde påvisa en klar ärftlighetsgång i trombosjukdomen [1, 2]. Sedan dess har flera medfödda trombofilitillstånd konstaterats (Tabell I), av vilka något eller några hittas hos 30–60 procent av trombospatienterna beroende på hur de selekteras [3-5]. Hos oselekterade patienter har ca 30 procent någon medfödd trombofili, medan den andelen stiger till ca 60 procent hos yngre patienter med idiopatisk djup ventrombos [3-5].

Förvärvad trombofili

Den absolut starkaste riskfaktorn för venös trombos är hög ålder. Hos barn är risken per år 1/100 000 och hos unga vuxna 1/10000, medan den är så hög som 1/100 hos män över 70 års ålder [6, 7]. Således är sannolikheten att hitta någon ärftlig orsak till venös trombos mycket större hos en yngre än hos en äldre patient, där ålder och andra förvärvade riskfaktorer spelar en större roll. Tabell II visar en kortfattad sammanställning över förvärvade riskfaktorer. Av dessa ger tidigare venös trombos, cancer och hög ålder den högsta risken för venös trombos.

Medfödd trombofili

En trombosutredning ska göras endast om resultatet av utredningen kan påverka den vidare handläggningen av patienten eller dennes anhöriga. Att genomföra släktutredningar vid t ex resistens mot aktiverat protein C (APC) kan vara av värde för döttrar inför graviditet eller p-pillerförskrivning, men resultatet kan också innebära en onödig oro för en »genetisk defekt«, som egentligen inte har någon betydelse för patientens sjuklighet. Ibland görs oönskade bifynd vid släktutredningarna, oftast att barnen har fel pappa.

Ibland hittas sällsynta men betydelsefulla medfödda trombofiler, t ex antitrombinbrist eller hereditär brist på protein S eller C. Här är släktutredning viktig, både för att styrka att bristen är hereditär och för att kunna förebygga trombos vid risksituationer [8, 9].

Familjehistoria spelar en stor roll. 20–30 procent av patienterna med venös trombos rapporterar att en nära släkting har haft venös trombos [2]. Hos patientgruppen med släktanamnes är sannolikheten att hitta en kliniskt betydelsefull trombofili också större.

Släktanamnesen är tydligare i patientgruppen med sk idiopatisk venös tromboembolism (VTE) (20–30 procent) om man jämför med gruppen som har en känd riskfaktor för ve-

nös trombos, t ex operation eller cancer, där släktanamnes förekommer hos ca 10 procent.

APC-resistens är den vanligaste genetiska riskfaktorn associerad med venös trombos [14, 15]. APC-resistens är en ganska svag men vanlig riskfaktor (heterozygot form hos 5–11 procent i befolkningen). Riskökningen för en första trombos är 3–5 gånger och för återinsjuknande i trombos endast ca 1,5 gånger [16]. Den homozygota formen innebär en riskökning på 10–16 gånger för en första trombos och ca 2 gånger för återinsjuknande i trombos. Värdet av att kontrollera APC-resistens hos patienter med venös trombos har diskuterats eftersom riskökningen för en ny trombos är relativt låg.

Protrombingenmutationen 20210 A medför en ökad nivå av trombin, som ger ökad risk för venös trombos. Riskökningen motsvarar den för APC-resistens [16]. Antitrombin-, protein S- och protein C-brist innebär alla sänkta nivåer av koagulationssystemets naturliga hämmare. Brist på någon av dessa brukar vanligen leda till venös trombos före 50 års ålder. Flera mutationer har beskrivits för varje protein, varför genetisk testning inte är lämplig i klinisk praxis. Risken för en första trombos ökar 10–16 gånger och återfall i en ny venös trombos ca 2 gånger [17].

Förhöjda nivåer av faktor VIII, IX eller XI är förknippade med 2–3 gånger ökad risk för venös trombos. Höga nivåer av faktor VIII kan vara ärftligt, för faktor IX och XI är det mer oklart [18].

Vad ska vi testa och varför?

De analyser som ingår i en trombosutredning i klinisk sjukvård framgår av Fakta 1. PK (INR) tas för att se om patienten har warfarinbehandling. Aktiverad partiell tromboplastin (APT)-tid är ett screeningtest för lupusantikoagulans. Detta får anses som en trombofiliutredning som är tillräcklig i rutinsjukvård. Att mäta och leta efter förhöjda nivåer av faktor VIII, IX och XI får för närvarande anses som en specialutredning. Trombofili kan ge ökad risk för återfall i venös trombos både under och efter avslutad antikoagulationsbehandling och kan därför vara viktig att hitta (Tabell 1). Familjära former av trombofili kan hittas, och påverka familjerådgivning om trombosprofylax i risksituationer.

Vem ska vi testa?

Venös trombos är en multifaktoriell sjukdom där många omgivningsfaktorer spelar roll. Det är därför inte av värde att

■ sammanfattat

Tidigare venös trombos och cancer är förutom ålder de starkaste förvärvade riskfaktorerna för venös trombos. Ärftlig trombofili hittas mer frekvent hos patienter som drabbats av idiopatisk venös trombos i yngre år och med

anamnes på venös trombos i familjen. Koagulationsutredning avseende trombosdisponerande faktorer ska endast göras på patienter där resultatet av utredningen kan förväntas vara till nytta för patienten.

TABELL I. Risk att insjukna i venös trombos (per år i procent) vid olika utfall av trombosutredning.

	Första venösa trombos	Återinsjuknande i venös trombos
Utan trombofili	0,1	2–5
Faktor V Leiden- eller protrombingenmutation	0,3–0,5	3,5–7,0
Lupusantikoagulans och/eller kardiolin-antikroppar	0,5–1,0	5–7,5
Faktor V Leiden- eller protrombingenmutation (homozygota former)	1,0–1,6	7–10
Brist på antitrombin, protein S eller protein C	1,0–1,6	7–10

oselekterat göra trombosutredning på alla patienter vid första trombos. Då den starkaste riskfaktorn är ålder är det störst chans att hitta en betydelsefull medfödd trombofili om man tar prov på yngre patienter med idiopatiska venösa trombos eller där flera i den närmaste slakten har drabbats.

När ska vi testa?

Koagulationsutredning avseende trombospreponderande faktorer (Fakta 1) kan tas vid tre tidpunkter:

1. Vid diagnos innan start av warfarinbehandling. Fördelen är att provsvaret kommer under pågående behandling, varför eventuellt beslut om förlängd behandling blir enklare. Nackdelen är att främst faktor VIII kan vara falskt förhöjd, då den är en akutfasreaktant.
2. Under pågående stabil warfarinbehandling. Om detta framgår av remissen finns det en etablerad algoritm som laboratoriet kan använda för att justera för warfarinets effekt på protein S och C.
3. Vid behandlingsperiodens slut, minst två veckor efter att warfarin satts ut. Detta ger de säkraste resultaten och rekommenderas som rutin.

Av remissen behöver det framgå om antikoagulationsbehandling pågår och om patienten är gravid eller äter p-piller, eftersom detta påverkar protein S, som blir för lågt och kan misstolkas som protein S-brist.

Förhöjda nivåer av D-dimer eller faktor VIII fyra veckor efter avslutad warfarinbehandling är oberoende prediktorer för recidiv [20–23]. Den kliniska betydelsen av detta är dock liten, då riskökningen är så låg att beslut om fortsatt warfarinbehandling eller inte, inte kan baseras enbart på dessa.

Behandling vid trombofili

Vissa riskfaktorer, tex aktiv malignitet eller flera tidigare venösa trombos, kan föranleda långtidsbehandling med antikoagulantia. Vid nedärvd trombofili medför antitrombin-, protein S- och protein C-brist samt även de homozygota formerna av APC-resistens och protrombingenmutationen så stor risk för återfall i trombos (7–10 procent) att längre behandlingstider ofta rekommenderas (Tabell I). Behandlingsintensiteten är densamma oavsett bakomliggande trombofili; PK(INR) 2–3 rekommenderas [6].

Riskstratifiering vid behandling av venös trombos

Balansen mellan blödning och en ny VTE måste alltid vara med i bedömningen om patienten ska ha långtidsbehandling

TABELL II. Riskfaktorer för förvärvad trombofili. LMH = lågmolekylärt heparin.

Riskfaktor	Risk för venös trombos
Ålder	Hos barn är risken per år 1/100 000, hos unga vuxna 1/10 000, hos män över 70 år 1/100 [6, 7].
Tidigare venös trombos	10 procent får ny trombos första året, därefter 5–7 procent per år [6, 7].
Cancer	20 procent av patienterna med venös trombos har känd cancer. 40 procent av de patienter med cancer som får trombos har en metastaserad sjukdom [6].
Manligt kön	Män har 60 procent större risk än kvinnor [6, 7].
Internmedicinska patienter, immobilisering	Sängläge i minst 4 dagar ger ökad risk. Samtidig cancer eller tidigare trombos ger högre risk. Risken kan halveras med LMH-profylax [10].
Långdistansresor	Över 4 timmar medför fördubblad risk [11].
Övervikt	BMI på över 30 kg/m ² ger en 2–3 gånger ökad risk.
P-piller	Med östrogen ökar risken för både arteriell och venös trombos ca 2–5 gånger [7].
Östrogenbehandling vid menopaus	Cirka 2–5 gånger ökad risk [7].
Graviditet	Risken ökar 10 gånger till ca 1/1 000 [7].
Multitrauma	Cirka 50–60 procent utan profylaktisk behandling [6].
Kirurgi	Cirka 30–50 procent utan profylaktisk behandling [12].
Antifosfolipid-antikroppssyndromet	Överrisk på 5–10 gånger för en första venös trombos. Överrisk på ca 1,5 gånger för återinsjuknande [13].

■ fakta 1

Analyser som ingår i en trombosutredning i klinisk sjukvård

- PK(INR)
- APT-tid
- Antitrombin
- Protein C
- Protein S
- APC-resistens och faktor V Leiden-mutation
- Protrombin 20210A-mutation
- Antifosfolipidantikroppar och lupusantikoagulans

med antikoagulantia [18]. För yngre patienter med tex antitrombinbrist och VTE med en uppskattad recidivrisk på kanske 7–10 procent och en låg blödningsrisk på ca 0,1–0,5 procent per år är vinsten med behandling uppenbar. En 75-årig patient som fått sin första trombos efter en höftoperation har mindre nytta av trombosutredning, eftersom återfallsrisken oavsett trombofili får anses vara låg: 3–5 procent per år. I denna åldersgrupp är dessutom risken för allvarlig blödning med antikoagulationsbehandling betydligt högre, 4 procent eller mer per år, varför denna patient inte har nytta av långtidsbehandling med warfarin.

Konklusion

Dessa båda patientexempel visar på att det är viktigt att riskstratifiera och bedöma den totala risken för en ny VTE kontra risken för allvarlig blödning.

Familjär trombofili med tex APC-resistens ökar främst ris-

ken att drabbas av en första trombos jämfört med den övriga befolkningen. När en patient söker med en trombos och utredningen syftar till att värdera risken för recidiv är riskökningen mer modest (Tabell I) [16]. Totalt sett bidrar APC-resistens i heterozygot form till 10 procent av återfallen [16], vilket visar på hur multifaktoriell trombosjukdomen är [18].

Familjär trombofili utgör således bara en del av patientens riskprofil; vid beslut om utredning och behandling måste patientens alla riskfaktorer vägas in.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Jordan FL, Nandorff A. The familial tendency in thromboembolic disease. *Acta Med Scand.* 1956; 156:267-75.
- Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2009;169:610-5.
- Vossen CY, Walker ID, Svensson P, Souto JC, Scharrer I, Preston F, et al. Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(9):1992-7.
- Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: a prospective cohort study. *Lancet.* 2003;362:523-6.
- Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 2005; 293(19):2352-61.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). *Chest.* 2008;133:454S-545S.
- Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). *Chest.* 2008;133:844S-86S.
- Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, van der Meer FJ, Pabinger I, et al. Familial thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2004;2(9):1526-32.
- Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Van der Meer FJ, Pabinger I, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost.* 2005;3(3):459-64.
- Själänder A, Jansson JH, Bergqvist D, Eriksson H, Svensson PJ. Evidens för trombosprofilax till medicinpatienter med hög risk. *Läkartidningen.* 2007;104:1585-7.
- Kuipers S, Schreijer AJ, Cannegieter SC, Büller HR, Rosendaal FR, Middeldorp S. Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Intern Med.* 2007;262(6):615-34.
- Geerts WH, Bergquist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines (8th ed). *Chest.* 2008; 133:381s-453s.
- Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome. A systematic review of the literature. *Blood.* 2003; 101(5):1827-32.
- Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1994;330(8):517-22.
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369(6475):64-7.
- Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006;166(7):729-36.
- Brouwer JL, Lijfering WM, Ten Kate MK, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJ, van der Meer J. High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *Thromb Haemost.* 2009;101(1):93-9.
- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353:1167-73.
- Bounameaux H, Perrier A. Duration of anticoagulation therapy for venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008;252-8.
- Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait C, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2008; 149:481-90.

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se