

Ärftlig anti-trombinbrist – ovanlig, men allvarlig

Ger stor risk för venös tromboembolism

KATARINA BREMME, docent, överläkare, kvinnokliniken
Katarina.Bremme@karolinska.se
PIA PETRINI, överläkare, barnkoagulationsmottagningen
MARIE SALLAMBA, ST-läkare, pediatrik; de båda sistnämnda

Astrid Lindgrens barnsjukhus; samtliga Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
LILIAN TENGBORN, docent, överläkare, Koagulationscentrum, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Antitrombin, tidigare beteckning antitrombin III, är den fysiologiskt viktigaste hämmaren av blodkoagulationen och spelar också en viktig roll genom antiinflammatoriska effekter. Antitrombin syntetiseras i levern och är inte vitamin K-beroende. Sänkt nivå av antitrombin kan vara både medfödd och förvärvad, men här kommer endast medfödd brist att beröras.

Antitrombinbrist var den första ärftliga förändringen som associerades med venös tromboembolism, vilket beskrevs år 1965 av Egeberg i Oslo [1]. Venös tromboembolism förekommer oftast i nedre extremiteterna eller i lungorna men kan också ses med ovanliga lokalisationer såsom axillärvenor, mesenterialvenor och cerebrala vensystem.

Medfödd antitrombinbrist ärvs autosomalt dominant liksom de senare beskrivna trombosdisponerande förändringarna brist på protein C och S samt punktmutation i faktor V och i protrombingenen.

Studier har visat att av dessa förändringar är antitrombinbrist den tyngst vägande trombosdisponerande markören för venös tromboembolism och recidivtromboser. Efter 20 års ålder har cirka 60 procent av patienterna drabbats av venös tromboembolism, även utan tillfälliga riskfaktorer såsom immobilisering, kirurgi eller graviditet [2-6]. Barn har generellt liten risk att utveckla trombos; risken är dock större hos nyfödda upp till 1 års ålder än hos äldre barn. Trombosfrekvensen hos nyfödda med ärftlig antitrombinbrist är emellertid inte närmare studerad.

Fallbeskrivningar

Fall 1. Vårt första fall är en flicka som föddes 2006. Hon var det andra barnet till en kvinna med känd antitrombinbrist och tidigare venös trombos. Flickans äldre syster hade avlidit vid 10 dygns ålder i akut multiorgansvikt med laktacidosis. Antitrombinvärdet hade uppmätts lågt för åldern under sista levnadsdygnet. Metabol utredning hade utfallit negativ. Tromboser nämndes ej i obduktionsprotokollet.

Det andra barnet föddes i vecka 36 med födelsevikt 2 645 g.

»Efter 20 års ålder har cirka 60 procent av patienterna drabbats av venös tromboembolism, även utan tillfälliga riskfaktorer ...«

Graviditeten hade varit normal, och förlossningen avslutades efter 11 timmars vattenavgång med atraumatisk sugklocka. Apgar-poäng var 7, 10, 10. Modern hade behandlats med lågmolekylärt heparin och antitrombinkoncentrat under graviditeten och förlossningen.

Flickan observerades på neonatalavdelning under första levnadsveckan på grund av antitrombinbrist i familjen och avliden syster. Hon var välmående och amningen fungerade bra. Antitrombin var 0,32–0,38 kIE/l (kilo-IE per liter) de första levnadsdagarna (referensvärde för åldern 0,14–0,62). Fjärde levnadsdygnet noterade föräldrarna kortvariga sömnräckningar i extremiteterna, som upphörde vid väckning. Övervakning av krampaktivitet (cerebral function monitoring [CFM]) och elektroencefalogram (EEG) visade inget patologiskt.

Den 10:e dagen insjuknade flickan relativt plötsligt, liksom systemen hade gjort, med slöhet, och amningen fungerade dåligt. Hon blev alltmer spänd och irriterad och utvecklade generella krampor. Antitrombin uppmättes till 0,2. EEG var gravt patologiskt med diskontinuerlig kortvarig högfrekvent aktivitet (burst) och kompressionsmönster. Ultraljud och dator-tomografi (DT) visade större blödning i talamus, basala ganglierna och ventriklarna. Färskfrost plasma och krampbehandling gavs.

Magnetisk resonanstomografiundersökning av hjärnan vid 3 veckors ålder visade utbredda sinustromboser och posthemorragisk hydrocefalus. Metabol utredning utföll negativ. Insjuknandet tolkades som sinustrombos orsakad av medfödd antitrombinbrist och sekundär blödning.

Flickan behandlades med antitrombinkoncentrat och dalteparin; en port-a-cath anlades för att underlätta behandling och provtagning.

I samband med sepsis (sannolikt kateterrelaterad) vid 7 veckors ålder utvecklade flickan trombos i vena cava superior. Trombolys med alteplas gavs i låg dos under 3 dygn. Enligt röntgen kvarstod trombosen, men den kliniska effekten var god avseende allmäntillstånd och ansiktssvullnad. Fortsatt behandling med antitrombinkoncentrat och dalteparin gavs till 4 månaders ålder, då man övergick till warfarin.

Flickan shuntopererades vid 9 veckors ålder och genomgick

■ sammanfattat

En ung patient som utvecklat venös tromboembolism bör genomgå trombosutredning innefattande analys av antitrombin.

Ärftlig antitrombinbrist är en ovanlig förändring, som beror på flera olika mutationer. Tillståndet kan vara svårt att diagnostisera, speciellt hos barn yngre än 6 månader.

Ärftlig antitrombinbrist medför starkt ökad risk för venös tromboembolism.

Vid ärftlig antitrombinbrist

bör man vara liberal med trombosprofylax. Antitrombinkoncentrat ges i speciella situationer.

Direkta faktor Xa- och trombinhämmare är biokemiskt mer fördelaktiga att använda än lågmolekylärt heparin och standardheparin.

På grund av ökad trombosrisk i neonatalperioden jämfört med senare under barnåren bör antitrombin analyseras hos nyfödda där ena föräldrarna har känd brist.

■ fakta 1. Antitrombin – biokemi

- Antitrombin syntetiseras i levern och består av 432 aminosyror, molekylvikt 58 kDa, P-koncentration cirka 0,13 g/l.
- Antitrombin har två funktionella regioner: en trombinbindande och en heparinbindande.
- Antitrombin inaktiverar serinproteaser, framför allt trombin (faktor IIa) och faktor Xa genom komplexbildning (Figur 1).
- Om heparin eller lågmolekylärt heparin adderas, accelereras komplexbildningen mångtusenfaldigt.
- Komplexbindningen in vivo påskyndas av glukosaminoglukaner (heparansulfat), som exponeras på endotelcellerna, varvid antitrombin anrikas.
- Genen för antitrombin är lokaliserad till kromosom 1.

upprepade shuntrevisioner under det första levnadsåret. Hon utvecklade grav tetraplegi och utvecklingsstörning.

Antitrombinbristen hos mor och barn har konfirmerats med DNA-sekvensering av Kristin Jochmans, Bryssel, <Kristin.Jochmans@uzbrussel.be>, som funnit en tidigare inte beskriven mutation i exon 3B med substitution i position 6458T>A, vilket ger antitrombinbrist, sannolikt typ I.

Fall 2. Vårt andra fall gäller en kvinna född 1969 med känd antitrombinbrist på 0,52 kIE/l, sannolikt typ I (referensområde 0,85–1,25), diagnostiserad vid släktutredning 1996 utan egen trombos. Kvinnan hade genomgått konisering 2003 på grund av cellförändringar utan trombosprofylax.

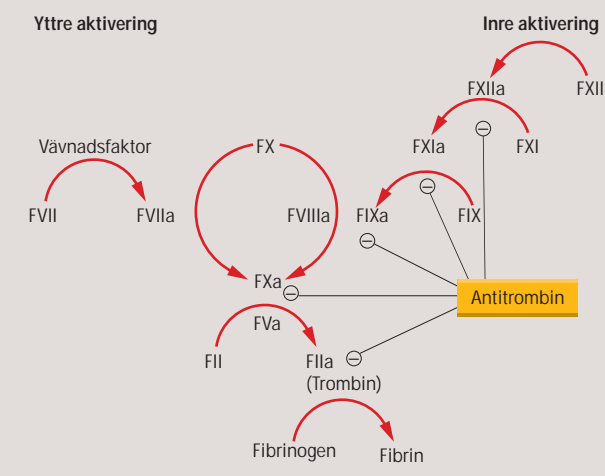
År 2007 blev hon gravid genom in vitro-fertilisering under skydd av dalteparin 5 000 IE×1 (vikt 64 kg). Under graviditeten fortsatte hon med dalteparin i samma dos, utan monitorering med anti-Xa-bestämning. Förlossningen var normal i fullgången tid. Under hela värdarbetet hade hon svår huvudvärk, varför paracetamol var 6:e timme ordinerades. Hon ordinerades att fortsätta med dalteparin 5 000 IE×1 i 3 månader efter förlossningen.

Redan efter 3 veckor sökte patienten gynekologmottagningen akut på grund av tilltagande blödning och buksmärter; diagnosen placentarestorer ställdes, varför exeres utfördes.

Två dagar senare sökte hon medicinklinikens akutintag på grund av sprängande huvudvärk. Neurologiskt status gav normala fynd. NSAID ordinerades, och hon uppmanades att återkomma om besvären fortsatte.

Följande dag utvecklades kramper och medvetandesänkning. DT visade massiv sinustrombos med venös ischemi parietalt höger och sekundär blödning. Hon behandlades med alteplas, antitrombinkoncentrat och heparin i kontinuerlig infusion i 2 dygn, därefter med lågmolekylärt heparin i terapeutisk dos, och 2 dygn senare sattes warfarin in.

■ Koagulationssystemet enligt kaskadteorin



Figur 1. Den »inre« aktiveringen sker in vitro via glas, kiselpartiklar mm och in vivo via subendoteliala strukturer blottlagda vid kärlskada. Den »yttre« aktiveringen sker via vävnadsfaktorn frisatt vid vävnadsskada. Antitrombin är en potent hämmare av alla aktiverade koagulationsfaktorer, framför allt faktor Xa och trombin.

Patienten har kvarstående neurologiska symtom, varför hon har blivit tillerkänd 20 procent invaliditetsersättning.

Klassificering, metoder, prevalens

Beträffande basal biokemi hänvisas till Fakta 1.

Hereditär antitrombinbrist brukar delas upp i två huvudtyper (Tabell I):

- Typ I karakteriseras av en kvantitativ reduktion av normalt fungerande antitrombin.
- Typ II karakteriseras av en kvalitativ defekt, som ger sänkta värden mätt med funktionella metoder, medan kvantitativa metoder visar väsentligen normala eller endast lätt sänkta nivåer. Typ II subklassificeras beroende på lokaliseringen av den molekylära defekten.

Studier har visat att trombosrisken är högre vid typ I än typ II, speciellt vid typ IIb verkar trombosrisken inte vara nämnvärt ökad [2, 7]. Vissa jämför trombosrisken vid typ I med den vid typ IIa och c [8].

Vanligen används amidolytiska metoder med kromogena substrat för att mäta funktionen av antitrombin. Laboratorieresultaten brukar uttryckas i kIE/l eller i procent av normalvärdet. Referensområdet beräknat på normalmaterial är enligt samtliga kommersiella metoder runt 0,80–1,25 kIE/l eller 80–125 procent. För i övrigt friska patienter med antitrombinbrist kan, i prov tagna under basala förhållanden, olika ni-

TABELL I. Laboratorieresultat vid olika typer av antitrombinbrist.

Typ av defekt	DNA-analys	Kvalitativ metod		
	Lokalisation av mutationen	Heparinkofaktoraktivitet ¹	Progressiv aktivitet ²	Kvantitativ metod
Typ I	Varierar	Sänkt nivå	Sänkt nivå	Sänkt nivå
Typ IIa	Reaktiva domänen	Sänkt nivå	Sänkt nivå	Ofta normal nivå
Typ IIb	Heparinbindande domänen	Sänkt nivå	Normal nivå	Ofta normal nivå
Typ IIc	Nära reaktiva domänen	Sänkt nivå	Varierar	Sänkt nivå

¹ I metoden ingår heparin.

² I metoden ingår ingen eller låg koncentration av heparin.

TABELL II. Hereditär antitrombinbrist. Prevalensen av antitrombinbrist bland nästan 10 000 blodgivare utan venös tromboembolism undersöktes med en trombinbaserad antitrombinmetod (bovint trombin). Totalt hade 21 antitrombinnivå $\leq 0,80$ kIE/l, och 16 av dessa kunde DNA-sekvenseras [9].

	Typ I	Typ II ^a
Antal	2	14
Prevalens per 1 000	0,21	1,45
Kvot antitrombinfunktion/antigen	0,83–1,13	>1,13
Hereditet för venös tromboembolism	2	0

^a Av de 14 personerna med typ II-mutationen hade 10 Cambridge II-mutationen (A384S i exon 6).

TABELL III. Hereditär antitrombinbrist. I en fall-kontrollstudie av 1 018 patienter med venös tromboembolism och lika många kontroller mättes antitrombinnivån med en faktor Xa-baserad metod. DNA-sekvenseringen avseende mutationen Cambridge II utfördes på samtliga [10].

	Med venös tromboembolism	Utan venös tromboembolism
Antitrombin $\leq 0,80$ kIE/l, n	0	6
Cambridge II, procent	1,7 ^a	0,2

^a I anslutning till denna studie fann man en familj på 5 syskon, där samtliga hade homozygot anlag för Cambridge II-mutationen: 1 hade haft recidiverande djupa ven-tromboser, 1 ischemisk cerebrovaskulär sjukdom, de övriga 3 hade inte haft några trombosmanifestationer.

våer uppmätas beroende på vilken rutinmetod som laboratoriet använder. Patienter kan tex ha subnormala värden på 0,70–0,80 mätt med en trombinbaserad metod men klart sänkta värden kring 0,50–0,60 mätt med en faktor Xa-baserad metod.

Subnormala värden är alltid svåra att bedöma: Ska patienten ha diagnosen antitrombinbrist eller inte? Upprepade provtagningar med samma analysmetod hjälper oss inte alltid i bedömningen, ibland får noggrann anamnes och släktutredning fälla avgörandet.

Resultaten från två stora prevalensstudier redovisas i Tabell II och III.

Vid koagulationslaboratorierna i Stockholm, Göteborg och Malmö har antitrombin analyserats sedan 1960-talet på patienter som i unga år haft venös tromboembolism, och under denna långa tid har olika metoder använts. Man har aktivt initierat släktutredningar och fört register på patienter med uppenbar antitrombinbrist, och för närvarande finns cirka 350 patienter inkluderade.

Antitrombinkoncentrat

Sedan början av 1980-talet finns antitrombinkoncentrat tillgängliga, framställda med plasma som utgångsmaterial (Atenativ, Antithrombin III Baxter). Halveringstiden under basala förhållanden är cirka 3 dygn [11], men vid stor kirurgi och förlösning är den avsevärt kortare. Det finns inget rapporterat om att plasmaderiverade antitrombinkoncentrat överfört virusburna infektioner [5].

ATryn är ett genmodifierat antitrombinkoncentrat, för övrigt det första och hittills enda koagulationsfaktorkoncentrat som är framtaget med denna teknologi. En transgen get har fått DNA som kodar för humant antitrombin mikroinjicerat i sitt kasein-DNA från mjölkörtel, och detta integrerade genom överförs till getens embryo. Avkomman från en sådan get

uttrycker i sin mjölk rekombinant humant antitrombin. Halveringstiden under basala förhållanden för ATryn är endast 11 timmar. Operationer inklusive kejsarsnitt och normal förlösning under skydd av ATryn fungerade i en fas 3-studie väl utan tecken på trombos eller blödning. Inga påvisbara antikroppar har noterats [12, 13].

Rekombinant humant antitrombinkoncentrat framställt med sedvanlig DNA-teknologi (Kyowa Hakko Kirin Pharma) genomgår för närvarande fas I-studier.

Våra rekommendationer om handläggning

Våra rekommendationer baserar sig på publicerade rapporter och egna erfarenheter. Några kontrollerade studier finns inte och låter sig knappast göras med tanke på det ringa antalet patienter, utan observationsstudier är det enda som är tillgängligt.

Diagnosen ska ställas på säker grund med funktionell metod som screening, med minst två provtagningstillfällen på indexpatienten samt släktutredning. Ur bedömningssynpunkt rekommenderas att prov tas när patienten är i sitt habituell tillstånd, dvs väsentligen frisk och utan pågående behandling med någon form av heparin, eftersom antitrombinnivån då sjunker.

De nya antikoagulantipreparaten som hämmar faktor Xa och trombin, vilka är på väg in i den kliniska verksamheten, kommer också att försvåra bedömningen av koagulationsanalyserna.

Profylax – allmänt. På samma sätt som brittiska kollegor [8] rekommenderar vi att personer med antitrombinbrist utan tidigare venös tromboembolism ska erhålla trombosprofylax i risksituationer på liberala indikationer. Vid frakturer och större mjukdelsskador i nedre extremiteterna tillråds profylax med lågmolekylärt heparin tills läkning skett. I händelse av gipsning kan fortsatt profylax ges i ett par veckor efter det att gipset tagits bort. Sedvanlig dosering av lågmolekylärt heparin 1 gång per dygn förefaller tillräcklig, men om kroppsvikten överstiger 90 kg bör dosen höjas.

Vid kirurgiska ingrepp ska profylax ges enligt gällande rutiner. Vid stor kirurgi med hög trombosrisk, som höftoperation eller omfattande bukoperation, bör dock tillägg av antitrombinkoncentrat övervägas. På grund av den svåra balansen mellan blödning och trombos vid neurokirurgiska ingrepp rekommenderas antitrombinkoncentrat utöver de rutiner som finns för trombosprofylax. Vid ingrepp av typ tonsillektomi och andra operationer med tidig mobilisering är medicinsk trombosprofylax onödig.

Behandling vid akut venös tromboembolism. Vid akut venös tromboembolism ges trombolys på samma indikationer som för patient med normal antitrombinnivå. Den svenska rutinen att starta behandling med warfarin och lågmolekylärt heparin samtidigt vid venös tromboembolism i syfte att nå terapeutiskt PK(INR) så snabbt som möjligt är utmärkt, eftersom behandling med lågmolekylärt heparin i några dygn gör att antitrombinnivån sjunker ytterligare, och detta medför en minskning av heparineffekten. En sådan heparinresistens kan kompenseras genom ökning av dosen av lågmolekylärt heparin, men det är svårt veta vad som är optimal dos.

Preparat som är indirekta faktor Xa-hämmare, såsom fondaparinux, utövar liksom standardheparin och lågmolekylärt heparin sin antikoagulantiaeffekt via antitrombin. Däremot verkar den direkta faktor Xa-hämmaren rivaroxaban liksom de direkta trombinhämmarna dabigatran och ar-

gatroban inte via antitrombin, och de kan därför anses optima för patienter med antitrombinbrist; praktisk-klinisk erfarenhet är dock begränsad.

Indikation för livslång warfarinprofylax. En enda episod med venös tromboembolism hos en person med antitrombinbrist utgör knappast indikation för långvarig/livslång warfarinprofylax, speciellt inte om någon bidragande trombosdisponerande faktor varit för handen. Här får en individuell bedömning göras. Om det dessutom föreligger en annan trombofili-förändring, ökar givetvis risken för en ny episod.

Antikonception. Efter genomgången venös tromboembolism liksom vid hereditet för venös tromboembolism eller tillstånd med ökad risk avråds från användning av kombinerade p-piller. Minipiller som innehåller enbart gestagen kan användas (lågdosgestagen i första hand) liksom barriärmetoder. Kopparspiral kan hos patienter som behandlas med antikoagulantia ge mycket riklig månatlig blödning, varför hormonspiral rekommenderas.

Graviditet. Ett speciellt problem är behandling av kvinnor med antitrombinbrist under graviditet och förlossning. Risken för venös tromboembolism är så stor att även utan egen anamnes på trombos bör dessa kvinnor ha profylax från tidig graviditet; också här ansluter vi oss till de brittiska rekommendationerna [8, 14].

Graviditeten bör helst vara planerad, och injektion av lågmolekylärt heparin ska starta så snart som möjligt. Lågmolekylärt heparin bör ges i form av dalteparin 5 000 IE×2 subkutan till normalviktig kvinna 50–80 kg. Alternativt kan man starta med enoxaparin 40 mg×2 eller tinzaparin 4 500 IE×2. Den fortsatta doseringen bör styras med bestämning av anti-Xa-aktiviteten (koncentration av lågmolekylärt heparin), eftersom den totala blodvolymen ökar under graviditeten liksom heparin-clearance. Värdet $\geq 0,10$ kIE/l i prov taget 10–12 timmar efter en injektion eftersträvas och talar för att det dygnet runt finns antikoagulantiaeffekt. Anti-Xa-aktiviteten bör kontrolleras varannan till var fjärde vecka, de sista månaderna oftare, förutom kontroll av antitrombinnivå och trombocytantal.

Till kvinnor med asymtomatisk antitrombinbrist utan andra riskfaktorer kan emellertid lägre dos ges, särskilt som vissa undergrupper verkar ha lägre risk för venös tromboembolism [8].

Förlossning, puerperium. De höga doserna av lågmolekylärt heparin under graviditeten har gett upphov till oro för ökad blödning i samband med förlossningen. Därför rekommenderas uppehåll med lågmolekylärt heparin i 24 timmar när patienten kommer till förlossningsavdelning i och med att värkarbetet har startat.

Antitrombinkoncentrat ordinerar för att normalisera nivå, som i detta skede kan ligga under det basala värdet på grund av långvarig behandling med lågmolekylärt heparin i hög dos. Den adekvata dosen uträknas efter kroppsvikt (kg) × (önskad antitrombinnivå minus uppmätt nivå) × 100 kIE eller räknat i procent. Önskad nivå är 1,0–1,4 kIE/l eller 100–140 procent.

Doseringen av antitrombinkoncentrat enligt formeln ger

»Ett speciellt problem är behandling av kvinnor med antitrombinbrist under graviditet och förlossning.«

något högre värden än önskat; praktisk erfarenhet och studie har visat att nivån ökar med cirka 0,015 IE eller 1,5 procent/IE/kg tillfört antitrombinkoncentrat [15, 16].

Omsättningen av antitrombin är snabb under värkarbete/förlossning, speciellt vid komplikationer, men avtar därefter. När antitrombinnivån är normaliserad sänks dalteparin till 2 500 IE×2 efter uppehållet på 24 timmar, och denna dosering pågår under aktivt värkarbete. (Alternativt kan enoxaparin 20 mg×2 eller tinzaparin 2 500×2 IE användas.) Om patienten fått dalteparin ≥ 7500 IE (eller motsvarande dos enoxaparin respektive tinzaparin) per dygn ska minst 24 timmar ha förflutit efter den senaste injektionen innan epidural-/spinalanestesi kan anläggas respektive epiduralkater tas bort. När dosen är sänkt till 2 500 IE kan tiden minskas till 6 timmar, enligt Svensk förening för obstetrisk anestesi och intensivvård (SFOAD).

Antitrombinnivån bör vara ≥ 70 procent under 5–7 dagar efter förlossningen. Därefter ska dos och administrationsintervall liksom behandlingens längd anpassas till det kliniska tillståndet.

Eftersom kombinationen av antitrombinkoncentrat och lågmolekylärt heparin i hög dos kan ge blödningsproblem, är det bättre att om möjligt vänta några dagar innan behandling med warfarin påbörjas. Om antikoagulantia planeras för 3 månader kan behandling med lågmolekylärt heparin fortsätta.

Vanligtvis ska antikoagulantia, dalteparin 5 000 IE×2 (alternativt enoxaparin eller tinzaparin i motsvarande dos) eller warfarin, ges minst 12 veckor post partum. Beroende på den kliniska situationen och övriga riskfaktorer kan profylaxtiden utsträckas.

Amning. Vid profylax med såväl lågmolekylärt heparin som warfarin kan kvinnan amma.

Barnet. Riskerna för det nyfödda barnet med antitrombinbrist att utveckla trombos har ansetts som små. Vid genomgång av våra egna register fann vi 5 barn som utvecklat allvarliga trombos i nyföddhetsperioden, varav 3 med letal utgång och 2 med sagittalsinustrombos. Det totala antalet barn med sequelae har vi dock ingen uppgift om. I litteraturen finns få studier men flera fallbeskrivningar.

Diagnosen är emellertid svår att ställa i nyföddhetsperioden. Nyfödda har ett välfungerande koagulationssystem, men värdena av enskilda koagulationsfaktorer och -hämmare avviker från äldre barns och vuxnas värden. Uppmätta värden ska bedömas med hänsyn till barnets gestationsålder och postnatala ålder. De breda referensintervall som brukar anges [14] försvårar diagnostiken ytterligare, och vuxennivåerna uppnås först efter 6 månaders ålder.

Det kan tilläggas att om föräldrarnas mutation är känd, kan DNA-sekvensering på barnet ge ett definitivt och snabbt svar. Prov kan testas av tex Anne Goodeve, Sheffield, <a.goodeve@sheffield.ac.uk>, Johannes Oldenburg, Bonn, <johannes.oldenburg@ukb.uni-bonn.de> och, som tidigare nämnts, Kristin Jochmans, <Kristin.Jochmans@uzbrussel.be>.

Våra erfarenheter har medfört ändrade rutiner för barn där ena föräldern har känd antitrombinbrist.

Om barnet är välmående och förlossningen inte varit komplicerad, kan barnet vårdas på BB. I samband med PKU-test på 3:e levnadsdygnet görs analys av antitrombin, och svaret meddelas koagulationsläkare. Vid traumatisk förlossning (sugklocka, tång, fraktur) eller påverkat barn rekommenderas omedelbar antitrombinanalys och kontakt med koagulationsläkare för diskussion angående behandling med anti-

trombinkoncentrat. Kvarliggande intravenösa infarter bör undvikas, och ultraljud av skallen bör utföras före hemgång hos barn med verifierad brist. Alla barn kallas för ny antitrombinanalys efter 6 månaders ålder.

Kommentar. Som framgår av ovan talar allt för att antitrombinbrist typ I är förenad med hög risk för venös tromboembolism; risken är högre än för andra trombofiler, inte minst i samband med och efter förlossning [17]. Profylax med enbart lågmolekylärt heparin är förmodligen i många fall tillräcklig, men detta är under förutsättning att förloppet går helt komplikationsfritt.

Det behövs emellertid bara ett enda »misslyckat« fall för att stämna till eftertanke. Samma sak gäller om ett barn i nyföddhetsperioden drabbas av utbredd sagittalsinustrombos (fall 1) med blödning som ödelägger en normal utveckling för all framtid.

Det finns ingen garanti för att antitrombinkoncentrat är det avgörande medlet i kritiska situationer, men det bör starkt övervägas till de få patienter det rör sig om. Enligt Socialsty-

relsens riktlinjer för vård av blodpropp/venös tromboembolism ska antitrombinkoncentrat ges när antikoagulantibehandlingen behöver reduceras såsom vid komplikationer under graviditeten och i samband med förlossningen [18, 19].

Konklusion

Två fall – ett nyfött barn och en ung kvinna – av hereditär antitrombinbrist och allvarig tromboskomplikation initierade vår uppdatering av kunskapsläget beträffande antitrombinbrist och dess behandling. Internationell litteratur talar samstämmigt för att antitrombinbrist visserligen är ovanlig, men den tyngst vägande av kända trombofilförändringar; risken för venös tromboembolism är högre än vid andra kända medfödda trombosdisponerande förändringar.

Antitrombinkoncentrat tillsammans med övrig trombosprofylax bör ges vid komplicerade tillstånd inklusive förlossning och stora kirurgiska ingrepp.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965;13:516-30.
- Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood.* 1998;92:2353-8.
- Bucciarelli P, Rosendaal F, Tripodi A, Mannucci P, De Stefano V, Palareti G, et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1026-33.
- Yossen 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;3:459-64.
- Rodgers GM. Role of antithrombin concentrate in treatment of hereditary antithrombin deficiency. An update. *Thromb Haemost.* 2009;101:806-12.
- Mahmoodi BK, Brower JP, Ten Kate MK, Lijfering WM, Veeger NJGM, Mulder AB, et al. A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1193-1200.
- Finazzi G, Caccia R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: review of 404 cases. *Thromb Haemost.* 1987;18:1094.
- Walker ID, Greaves M, Preston FE. Guideline: investigation and management in heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2001;114:512-28.
- Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol.* 1994;87:106-12.
- Corral J, Hernandez-Espinosa D, Soria JM, Gonzalez-Conejero R, Ordonez A, Gonzalez-Porrás JR, et al. Antithrombin Cambridge II (A384S): an underestimated genetic risk factor for venous thrombosis. *Blood.* 2007;109:4258-63.
- Tengborn L, Frohm B, Nilsson LE, Johansson L, Andersson LO. Properties and catabolism of heat treated antithrombin III concentrates. *Thromb Res.* 1987;48:701-11.
- Konkle BA, Bauer KA, Weinstein R, Greist A, Holmes HE, Bonfiglio J. Use of recombinant human antithrombin in patients with congenital antithrombin deficiency undergoing surgical procedures. *Transfusion.* 2003;43:390-4.
- Tiede A, Tait RC, Shaffer DW, Baudou F, Boneu B, Dempfle CE, et al. Antithrombin alfa in hereditary antithrombin deficient patients: a phase 3 study of prophylactic intravenous administration in high risk situations. *Thromb Haemost.* 2008;99:616-22.
- Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood.* 1988;72:1651-7.
- Hellgren M, Tengborn L, Abildgaard U. Pregnancy in women with congenital antithrombin III deficiency: experience of treatment with heparin and antithrombin. *Gynecol Obstet Invest.* 1982;14:127-41.
- Mannucci PM, Boyer C, Wolf M, Tripodi A, Larrrieu J. Treatment of congenital antithrombin III deficiency with concentrates. *Br J Haematol.* 1982;50:531-5.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. London: RCOG; 2009. Green-top Guideline n 37.
- Riktlinjer för vård av blodpropp/venös tromboembolism. Faktadokument och beslutsstöd för prioriteringar. Stockholm: Socialstyrelsen; 2004.
- Hem-ARG. Arbets och referensgruppen för hemostasrubbningar. Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi. Stockholm: Svensk förening för obstetrik och gynekologi; 2004. SFOG-ARG rapport nr 49.

Följ Läkartidningen på Twitter:

twitter.com/lakartidn



Utmanande saklig

Läkartidningen