

Osäkert prognostiskt värde av förhöjd trombinbildning

Patienter som fått en spontan venös trombos behandlas i regel med perorala antikoagulantia (i Sverige nästan alltid warfarin) i 6–12 månader. Inom 5–8 år får en tredjedel återfall [1], och mortaliteten i dessa är ca 5 procent [2]. Warfarinbehandlingen är riskfylld: 2–4 procent per år får allvarliga blödningar [3].

Risken för återfall påverkas av många faktorer, som t ex ålder, kön, kvarvarande trombos och trombofili. Analys av alla kända biokemiska riskfaktorer är omfattande och relativt dyr; dessutom finns det säkert ytterligare riskfaktorer kvar att upptäcka. Det vore önskvärt om man med en enda analys kunde skatta risken för recidiv och välja vilka patienter som skulle ha större nytta än skada av tillsvidarebehandling med warfarin. En analys som föreslagits och där prospektiva behandlingsstudier pågår är D-dimer efter utsättning av warfarin [4].

I en nyligen publicerad prospektiv studie har Paul Kyrle och medarbetare i Wien undersökt om mätning av trombinbildning i plasma kan användas för att skatta risken för återfall [5]. Bildning av trombin är ett kritiskt steg i koagulationen. Vid mätning av trombinbildning försöker man efterlikna denna.

1992–1995 hade man 2 977 patienter över 18 år som fick diagnosen venös trombos, men efter exklusion återstod 914 som kunde följas upp. Skäl för exklusion var operation, trauma, graviditet, cancer eller behov av tillsvidarebehandling av andra skäl samt tidigare trombos. 173 hade någon biokemisk riskfaktor för trombos, som lupusantikoagulans, hämmarbrist eller hög koncentration av faktor VIII. Prov för mätning av maximal trombinbildning i plasma togs efter ut-

sättning av warfarin. Effektmått var recidiv av symtomgivande venös trombos, och observationstiden var i medeltal 47 månader. Av 914 patienter fick 194 utslutas under uppföljningstiden av olika skäl. Av de utvärderingsbara 720 patienterna fick 100 (11 procent) recidiv (90 procent spontana), varav knappt hälften lungemboli.

Patienter som fick recidiv var signifikant oftare män, äldre, hade högre koncentration av faktor VIII eller IX och hade oftare faktor V Leiden (38 procent vs 27 procent). Hos 319 patienter mättes trombinbildningen en andra gång efter 12–30 månader. Det var ingen signifikant skillnad mellan provtagningstillfällena.

Efter fyra år var risken för recidiv hos de två tredjedelar av patienterna som hade lägst maximal trombinbildning 6,5 procent (95 procents konfidensintervall, CI, 4,0–8,9) men hos den tredjedel med högst trombinbildning, hela 20 procent (95 procents CI 14,9–25,1 procent)! Den relativa risken ändrades inte vid justering för ålder, kön, BMI, lokalisering av första trombosen, behandlingstidens längd, förekomst av faktor V Leiden eller protrombingenmutation.

Sammanfattningsvis skulle de två tredjedelar av patienterna som hade lägst trombinbildning troligen fått mer

»Som författarna mycket riktigt framhåller är studien en hypotesgenererande kohortstudie, och man kan därför inte fastställa någon viss beslutsgräns för fortsatt behandling med warfarin.»

skada än nytta av att förlänga behandlingstiden med warfarin. Studien har tyvärr flera viktiga begränsningar: Patienter som hade ärftlig brist på antitrombin, protein C eller S eller hade lupusantikoagulans fick tillsvidarebehandling med warfarin och exkluderades därför ur studien. Patienter med faktor VII högre än 2,3 kIE/l inkluderades i en annan studie och måste därför exkluderas.

Som författarna mycket riktigt framhåller är studien en hypotesgenererande kohortstudie, och man kan därför inte fastställa någon viss beslutsgräns för fortsatt behandling med warfarin.

Prospektiva, randomiserade studier med olika behandlingstid med warfarin behövs innan man kan rekommendera analys av trombinbildning som stöd för val av behandlingstid. Jag tycker att studier där man jämför det prognostiska värdet av förhöjd trombinbildning med förhöjd koncentration av D-dimer, som är teknisk enklare och billigare att analysera, också är angelägna.

Tomas L Lindahl

adjungerad professor, klinisk kemi, Universitetssjukhuset i Linköping

1. Prandoni P, et al. The long-term clinical outcome of acute venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125:1-7.
2. Douketis JD, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA.* 1998;279:458-62.
3. Levine MN, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:287S-310S.
4. Palareti G, et al. The D-dimer test to establish the duration of anticoagulation after a first unprovoked episode of venous thromboembolism 1. (VTE); the prospective randomized »Prolong« study. *J Thromb Haemost.* 2005;3:H02.
5. Hron G, et al. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA.* 2006;296:397-402.

För lågt intag av folat i USA

Kvinnor i USA får i sig för lite folat i kosten. Det varnar amerikanska forskare för i en studie som presenteras i tidskriften *Morbidity and Mortality Weekly Report* och refereras av *Nature*.

Två tredjedelar av amerikanska kvinnor får inte i sig tillräckliga mängder av folat genom kosten, och nivåerna av folat i maten har fallit sedan 1999. Anledningen till detta tros bland annat vara ökad konsumtion av fullkornsbröd och flingor, som normalt inte berikas med folat.

Amerikanska hälsomyndigheter re-

kommenderar att kvinnor bör få i sig 400 mikrogram folat dagligen, men genomsnittskonsumtionen ligger idag på endast 150 mikrogram, skriver forskarna.

Studien bygger på data från drygt 4 500 kvinnor i åldrarna 15–44 år. Under 1990-talet gjordes stora ansträngningar i USA för att öka berikningen av folat i kosten, och dessa gav resultat.

Antalet fall av spina bifida och andra fall av skador relaterade till en ofullständig utveckling eller slutning av neuralröret i fosterstadiet sjönk med 25 procent

under 1990-talet. Om senare års sänkta folatkonsumtion resulterat i fler barn som föds med skador är för tidigt att säga, konstaterar forskarna, som dock rekommenderar kvinnor i fertil ålder att komplettera med folattillskott i form av tabletter.

Anders Hansen

AT-läkare, Stockholm
anders.hansen@sciencecap.se

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007;55:1377-80.
Nature. doi: 10.1038/news070101-6