



DSTH's dokument om venøs trombofili

Indholdsfortegnelse

1. Om dette dokument.....	2
1.1 Kommissorium og arbejdsgruppens sammensætning.....	2
1.2 Baggrund for DSTH's dokument om venøs trombofili.....	2
1.3 Målgruppe.....	2
2. Baggrund.....	3
2.1 Normal hæmostase.....	3
2.2 Epidemiologiske aspekter af venøs tromboemboli.....	3
2.3 Definition af venøs trombofili.....	3
3. Risikofaktorer.....	3
3.1 Genetiske risikofaktorer.....	4
3.2 Erhvervede risikofaktorer.....	5
4. Diagnostik.....	5
4.1 Generelle anbefalinger.....	5
4.2 Hvornår udføres udredningsprogrammet?.....	6
4.3 Undersøgelse af raske familiemedlemmer.....	6
4.4 Den kliniske undersøgelse.....	6
5. Laboratoriediagnostik.....	7
5.1 Hvad bør et udredningsprogram indeholde?.....	7
5.2 Standardiseret udredningsprogram.....	8
5.3 Antifosfolipidsyndrom.....	9
6. Fortolkning af resultaterne.....	9
6.1 Risikoinddeling.....	9
7. Behandling.....	10
7.1 Behandling og profylakse ved venøs trombofili.....	10
7.2 Behandling ved risikosituationer.....	11
8. Rådgivning.....	12
8.1 Rådgivning i specialcenter.....	12
8.2 Familieudredning.....	12
Appendiks – Uddybende kommentarer til laboratorieanalyser.....	13

Opdateret november 2005



1. Om dette dokument

1.1 Kommissorium og arbejdsgruppens sammensætning

På baggrund af en række møder i Skagen i 2003-2004, med deltagelse af en gruppe tromboseinteresserede danske læger, fremkom et arbejdsdokument om venøs trombofili. Dette dokument blev i 2004 overgivet til Dansk Selskab For Trombose og Hæmostase (DSTH), som efterfølgende nedsatte en Nukleusgruppe med følgende kommissorium:

”At udarbejde en rekommandation der informerer om trombofili. Der lægges særlig vægt på udvælgelse af patienter til diagnostik, analyser og behandlingsmæssige konsekvenser af diagnostiske fund”.

Nukleusgruppen består af, Jørgen Ingerslev, Jørgen Gram, Søren Risom Kristensen og Torben Bjerregaard Larsen.

Gruppen har i sit arbejde valgt alene at fokusere på området venøs tromboembolisme.

1.2 Baggrund for DSTH's dokument om venøs trombofili

I Danmark registreres årligt omkring 6000 patienter der udvikler et nyt tilfælde af klinisk manifest venetrombose. En mindre del af disse patienter, henvises til specialiserede trombosecentre med henblik på en klinisk vurdering. Det er DSTH's opfattelse, at der er regionale forskelle med hensyn til hvilke patienter, der tilbydes udredning. Det er endvidere DSTH's opfattelse, at en ensartet biokemisk udredning af en sub-population af patienter med venøs tromboembolisk sygdom vil medføre en forbedret risikostratificering og dermed forhåbentlig en optimal behandling.

Selv om anbefalinger inden for området kunne tolkes som kontroversielle i et internationalt perspektiv, har man fra DSTH's side ønsket at skabe nogenlunde ensartede danske retningslinier for laboratoriemæssig udredning af venøs tromboembolisk sygdom. DSTH er helt bevidst om, at erfaringerne fra internationale studier, ikke nødvendigvis alle kan overføres til danske forhold, da både befolkningssammensætning, behandlingstilbud og sygdomsmønstre er forskellige fra land til land.

1.3 Målgruppe

Alle danske læger, der beskæftiger sig med diagnostik og behandling af patienter med venøs tromboembolisk sygdom.



2. Baggrund

2.1 Normal hæmostase

Koagulationssystemet består af en række pro- og antikoagulante proteiner, der dels har til formål at sikre hæmostase, dels at sikre et normalt kredsløb i organismen. Udover blodets koagulationsevne påvirkes mulig trombedannelse i et kar også af forandringer i selve karvæggen, og af blodgennemstrømningen i karret (Virchow's triade). Hos patienter med trombofili er balancen forrykket mod en øget tendens til trombose.

2.2 Epidemiologiske aspekter af venøs tromboemboli.

Venøs tromboemboli (VTE) er en hyppig sygdom. I Danmark anslås hyppigheden pr år til gennemsnitligt 1,5 per 1000, spændende fra 1 per 100.000 hos yngre til 1 per 100 hos den ældste del af befolkningen.

Det er i dag veldokumenteret, at VTE er en multifaktoriel lidelse. Risikoen for udvikling af sygdommen stiger betydeligt med antallet af kliniske og biokemiske risikofaktorer. Det skal understreges, at udvikling af venøse og arterielle tromboser tilskrives forskellig ætiologi og patogenese. Hovedårsagerne hertil er forskelle i flow-forhold samt markante forskelle i de to typer af karvægges prokoagulante og antikoagulante egenskaber.

Det kliniske spektrum for venøs tromboembolisk sygdom er meget bredt og spænder fra nærmest asymptomatisk dyb venetrombose (DVT) til lungeemboli (LE) med pludselig uventet død. Den optimale risikostratificering og behandling af venøs tromboembolisk sygdom tager udgangspunkt i:

- at reducere antallet af dødsfald forårsaget af lungeemboli
- at reducere udviklingen af posttrombotisk syndrom
- at reducere antallet af recidiv tromboser
- at reducere risikoen for pulmonal hypertension

2.3 Definition af venøs trombofili

Betegnelsen trombofili anvendes hér for tilstande med øget tendens til VTE. Tendensen kan skyldes genetiske eller erhvervede årsager. Som anført ovenfor vil arteriel trombofili ikke blive gennemgået i dette dokument.

3. Risikofaktorer

Ud fra et behandlingsmæssigt synspunkt er det naturligt at beskrive trombofili som en tilstand forbundet med en række risikofaktorer, der kan inddeles i reversible (forbigående eller udløsende) eller permanente faktorer (tabel 3.1).



Tabel 3.1 Komplementære kliniske risikofaktorer*

Reversible risiko faktorer	Permanente risiko faktorer
Traume	Genetiske risikofaktorer
Kirurgi	Tidligere VTE
Graviditet	Hjerteinsufficiens (NYHA III eller IV)
Cancer (kurabel)	Autoimmune sygdomme
Immobilisation i gips	Nefrotisk syndrom
Immobilisation (> 3 dage)	Myeloproliferativ sygdom
Lange flyrejser	Paroxysmal nocturn hemoglobinuri
P-piller	Pulmonal hypertension
Hormon substitutions terapi	Hemiplegi, paraplegi, eller senfølger efter apopleksi
Akut infektøs sygdom	Fedme (BMI > 35)
	Inflammatorisk tarmsygdom
	Venøs insufficiens
	Kronisk immobilitet
	Cancer (metastaserende)

* Efter H. White & S. Murin 2004

3.1 Genetiske risikofaktorer

I dag kender man flere genetiske risikofaktorer for venøs tromboemboli. Det drejer sig primært om mutationer, som medfører kvantitative og/eller kvalitative ændringer i de fysiologiske koagulationsinhibitorer: antitrombin, protein C og protein S. Herudover er der fundet ændringer i gener der koder for koagulationsfaktorerne V (Arg506Gln-mutationen eller FV-Leiden, hyppighed 6,6 % i befolkningen) og II (protrombin G20210A, (hyppighed 2 % i befolkningen).

Sidstnævnte punktmutationer optræder så hyppigt at de betegnes som polymorfier.

Arveligheden af ovenstående faktorer følger almindelig Mendelsk genetik, men fænotypisk trombofili er kompleks, eftersom tilstanden er multifaktorielt betinget. Gener der er involveret i disse situationer, er oftest gener der lader sig påvirke af andre faktorer (eng. "susceptibility genes"). Hvor enkelte genetiske determinanter optræder samtidigt, kan effekten forstærkes betydeligt, og ved homozygote tilstande er risikoen ofte væsentligt højere. En oversigt findes i tabel 3.2.

Tabel 3.2. Genetiske risikofaktorer ved primær venøs tromboemboli*

Genetisk ændring	Hyppighed ved VTE	Hyppighed i DK	Relativ risiko
Antitrombin mangel	1%	Ukendt	25-40
Protein C mangel	3%	Ukendt	10-15
Protein S mangel	2%	Ukendt	10-15
FV Leiden	25 %	7 %	3-4 (13 for homozygote)
FII G20210A	3-4 %	2 %	2-3 (ukendt for homozygoti)
Non-O blodtype	75 %	60 %	2-3

* En mere detaljeret omtale findes i appendiks.



3.2 Erhvervede risikofaktorer

Som erhvervet trombofili medregnes både generelle medicinske og erhvervede (ofte forbigående) tilstande der øger risikoen for VTE. Herudover findes en række faktorer der optræder samtidig med forskellige sygdomstilstande, og som lader sig måle ved biokemiske tests. Det drejer sig først og fremmest om forhøjelse af koagulationsfaktorerne faktor VIII, IX og XI og homocystein, samt uspecifikke nedsættelser i naturlige antikoagulante proteiner, som man ofte ser det i relation til graviditet og brug af kvindeligt kønshormon.

Problemer omkring graviditet og brug af østrogenholdige hormonpræparater kræver særlig omtale, da spørgsmål ofte forekommer i den kliniske hverdag. Udvikling af trombose hos gravide og under brug af østrogenholdige præparater indikerer, at kvinderne har en øget risiko for at have biokemisk trombose-disponerende defekt.

I følgende situationer bør man altid tilråde udredning:

- VTE under graviditet og i puerperium.
- VTE under behandling med P-piller eller hormonsubstitution.
- Obstetriske komplikationer fx habituel abort, intrauterin væksthæmning, sen fosterdød.

Trombose i relation til graviditet udgør en særlig problemstilling, der bør undersøges i et specialcenter som kan bidrage med udredning, rådgivning og behandlingsforslag.

4. Diagnostik

Der mangler generelt medicinsk evidens og derfor konsensus med hensyn til, hvilke patienter der skal undersøges og hvilke elementer udredningen skal omfatte. Man bør dog altid have for øje, at en udredning skal kunne danne grundlag for en meningsfuld beslutningsproces, fx med hensyn til om en patient skal have en særlig (profylaktisk), videregående behandling, om der er behov for familieudredning og lignende spørgsmål.

4.1 Generelle anbefalinger

DSTH anbefaler, at man overvejer biokemisk vurdering af patienter med venøs trombose i følgende situationer:

- Verificeret VTE hos en person under 50 år.
- Lungeemboli.
- I familier hvor der har været trombosetilfælde.
- Recidiverende venetrombose.
- VTE med usædvanlig lokalisation, uanset alder (fx cerebral- eller mesenterialvener, etc.).
- Migrerende superficielle tromboflebitter.
- Purpura fulminans eller hæmorrhagisk hudnekrose optrædende under behandling med vitamin K-antagonister.
- Andre (efter individuel vurdering).



4.2 Hvornår udføres udredningsprogrammet?

Tidspunktet for udredning afhænger i høj grad af lokale forhold og traditioner. Endvidere afhænger det af en konkret klinisk vurdering af den enkelte patient (familieanamnese, debut for trombose, fravær af oplagte identificerbare risikofaktorer etc.). Flere udredningsmodeller kan anvendes.

Et ideelt tidspunkt for udredning og risikostratificering af patienten kunne være situationen under det akutte forløb, d.v.s. inden patienten sættes i peroral AK-behandling. Fordelen er en hurtigere afklaring med hensyn til nogle af de meget hyppige risikofaktorer. Imod denne strategi taler, at man ikke har et fuldt behandlingsforløb at forholde sig til. Herudover kan der opstå fortolkningsproblemer, idet flere hæmostaseproteiner kan være påvirkede af den akutte tilstand.

En anden mulighed er, at undersøge patienten under stabil AK-behandling 4-8 uger efter symptomdebut. Her opstår det problem, at Protein C og S er vitamin K-afhængige proteiner og dermed nedsatte under AK-behandling med warfarin, og den diagnostiske værdi af lupus antikoagulans (LA) undersøgelserne forringes.

Fra et laboratoriemæssigt synspunkt vil den optimale situation for udredning være det tidspunkt, hvor patienten atter er i sin habitual-tilstand, dvs. 2-4 uger efter ophør af den planlagte AK-behandling. Fordelen her er, at man har et fuldstændigt behandlingsforløb at forholde sig til, mens ulempen er den mere langsommelige proces, hvilket kan komplicere den kliniske beslutningsproces. Dette gælder især for patienter, der skønnes at være i særlig øget risiko for recidiv.

Valg af tidspunkt for udredning afhænger således både af praktiske lokale forhold, og hensynet til den specifikke kliniske situation.

4.3 Undersøgelse af raske familiemedlemmer

I de tilfælde, hvor patienten viser sig at have en genetisk betinget trombofili med simpel Mendelsk arvegang, f. eks mangeltilstand af protein C, protein S eller antitrombin samt udvalgte tilfælde af faktor V eller faktor II polymorfi, bør man rådgive patienten om de mulige konsekvenser for nære familiemedlemmer. Her overlader man bedst ansvaret for at videreformidle denne viden og information om mulighederne for undersøgelse til patienten selv. Dette gælder også i tilfælde, hvor børn kunne have behov for undersøgelse. Familieudredninger kræver i hvert tilfælde henvisning fra den enkelte persons praktiserende læge.

4.4 Den kliniske undersøgelse

4.4.1 Anamnese

En grundig anamnese udgør et væsentligt og nødvendigt supplement til det biokemiske udredningsprogram og anamnesen bør indeholde følgende:

- Detaljerede oplysninger om alle trombosetilfælde — tidspunkter (patientens alder), lokalisationer og resultater af diverse objektive undersøgelser, herunder posttrombotiske sequelae (fx resttromboser). Desuden information om den anvendte metode til objektiv verifikation af trombosetilfældet (ultralyd, flebografi mm.).



- Omstændighederne i forbindelse med trombose tilfældene, især om de optrådte i forbindelse med anden sygdom (fx kirurgiske lidelser, traumer, cancer, infektioner og inflammatoriske sygdomme) eller under andre belastende omstændigheder — spørgsmålet er om tilfældene er ”uprovokerede” eller ej.
- Oplysninger om rygevaner, (vanlige) fysisk aktivitetsniveau og alkoholforbrug.
- Medicinforbrug — både aktuelt og på det tidspunkt trombose tilfældene opstod, herunder oplysninger om brug af P-piller og andre hormoner forud for tilfældet for kvinder og eventuel brug af vitamintilskud og naturmedicin.
- Forekomst af trombose sygdomme i familien (så vidt muligt 3 generationer).

4.4.2 Klinisk objektiv undersøgelse

Måling af højde, vægt og blodtryk bør indgå som en naturlig del af en undersøgelse. Det kan være relevant at undersøge patienten for tilstedeværelsen af posttrombotiske sequelae eller tegn til Raynaud’s syndrom. Huden på ekstremiteterne inspiceres for forekomst af varicer, ulcerationer, pigmentforandringer, hudblødninger eller ødem.

Det bør kontrolleres, om relevante speciallægeundersøgelser er gennemført eller rekvireret (fx ultralydsundersøgelse af relevant ekstremitet for resttrombose, opfølgende kardiologisk undersøgelse efter lungeemboli, lungefunktionsundersøgelse etc.).

5. Laboratoriediagnostik

Fortolkning af resultaterne af en biokemisk udredning beror på en samlet vurdering af anamnesticke oplysninger, journaloplysninger fra andre afdelinger, objektive fund og de biokemiske resultater.

DSTH anbefaler, at en komplet biokemisk venøs trombofiliudredning foregår i et trombosecenter. Herved forstås, at patienten henvises til centret til en ambulant undersøgelse, der omfatter blodprøvetagning, anamnese optagelse (evt. objektiv undersøgelse), blodprøveanalyse. Det efterfølgende kommenterede svar vil normalt indeholde en fortolkning af det samlede undersøgelsesresultat samt anbefalinger omkring fremtidig behandling, evt. ophør af antitrombotisk behandling.

5.1 Hvad bør et udredningsprogram indeholde?

5.1.1 Patientforberedelse

Lokale forhold og sammensætningen af analyseprogrammet vil ofte være bestemmende for principperne for patientforberedelse.

Hæmostasen er påvirket af biologisk variation. Eksempelvis kan koncentrationen af koagulationsproteiner variere 10 - 15 % afhængig af, om patienter er i siddende eller liggende stilling. Fysisk anstrengelse umiddelbart inden blodprøvetagning kan påvirke visse hæmostasevariable, der kan forekomme døgnvariationer og rygning, føde og indtagelse af alkohol kan have betydning for test-resultatet. Endelig må man være opmærksom på, at visse medikamenter



(e.g. vitamin K antagonister og heparin) kan påvirke funktion og koncentration af flere hæmostasevariable.

Under optimale forhold kan anbefales:

- Blodprøven tages med patienten i liggende stilling, efter at vedkommende har hvilet 20 min.
- Der anvendes minimal stase.
- Patientfaste 8 timer inden blodprøvetagning (anbefales ved udredning for lipider, homocystein og fibrinolyse).

5.2 Standardiseret udredningsprogram

Nedenstående liste er en oversigt over de almindeligst anvendte biokemiske analyser ved udredning af patienter for venøs trombofili:

Hæmatologi

B - Hæmoglobin
B - Leukocytter + type
B - Trombocytter
B - Hæmatokrit

Akut-fase proteiner

P - CRP; massek.
P - Fibrinogen; massek.

Hæmostase

P - Koagulation, overflade-induceret (APTT)
P - Koagulation, vævsfaktor-induceret (KFNT/INR)

P - Antithrombin; arb.stofk.(enzymatisk metode.; faktor Xa- eller IIa-metode)
P - Protein C (aktiveret) resistens; rel.tid (med/uden faktor V)
P - Protein C (arb.stofk.)
P - Protein S (frit); arb.stofk.

Pt - FV Leiden (genotype)
Pt - FII G20210A (genotype)

Evt. supplerende undersøgelser

P - Koagellyse; tid (efter venestase)
P - Plasminogenaktivatorinhibitor-1; arb.enh./l
P - Plasminogenaktivator, vævstype; stofk.(imm.)
P - Homocystein; massek.



Det er nødvendigt at gentage udvalgte undersøgelser i tilfælde af et diagnostisk positivt udfald. Man bør altid kontrollere en patologisk ændring, der kan have langsigtede konsekvenser for patientens fremtidige tromboseprofylakse, betydning for kærnefamilie-medlemmer m.m. Andre faktorer kan være påvirket som led i en akut fase reaktion (FVIII, trombocytter). Både vWF og FVIII er akut fase reaktanter der kan være forhøjede ved akutte trombotiske tilstande, under graviditet, ved brug af P-piller, samt ved leversygdom. FVIII er en uafhængig risikofaktor for recidiv af VTE (tabel 7.1 herunder).

Ved undersøgelsen kan det være formålstjenligt at supplere med en test for D-dimer, da forekomst af øget mængde af D-dimer korrelerer til risiko for recidiv. D-dimer målt hos patienter med uprovokeret VTE, eller med kendt trombofili 1 måned efter ophør af AK-behandling, har en negativ prædiktiv værdi for ny trombose på henholdsvis 92,9 og 95,8 %.

5.3 Antifosfolipidsyndrom

Som kriterium for diagnosen antifosfolipidsyndrom forlanges ved både primært og sekundært APS, positive laboratoriefund ved 2 undersøgelser med mindst 6 ugers mellemrum (ofte vil et længere interval være hensigtsmæssigt, specielt i relation til VTE tilfælde), samt visse kliniske manifestationer (VTE uden erkendt trombofili, yngre patienter med arteriel trombose, eller kvinder med 3 eller flere spontane aborter, evt. andre graviditetskomplikationer).

Følgende udredningsprogram anvendes:

Når der er kliniske manifestationer og vedvarende forekomst af fosfolipid antistoffer (lupus antikoagulans og/eller kardiolipin- / β 2-GPI-antistoffer) opfattes det som sandsynligt antifosfolipidsyndrom. Der er imidlertid stor forskel i trombogenicitet af forskellige af disse antistoffer, der varierer fra betydningsløse til meget trombogene, og reelt er det ikke muligt at vurdere trombogeniciteten af antistoffer i det enkelte tilfælde. Det er derfor ofte en vanskelig diagnose. For en mere udførlig omtale af ovennævnte analyser henvises til Appendiks s.13.

6. Fortolkning af resultaterne

6.1 Risikoinddeling

6.1.1 Normale fund

Normale biokemiske fund udelukker kendte årsager til trombofili. I svaret til rekvirenten vil man derfor ofte henvide til andre mulige risikofaktorer. Er der tale om modificerbare faktorer, kan man specifikt rette indsatsen mod disse.

6.1.2 Abnorme fund

Fortolkningen af abnorme fund skal altid indgå i en samlet vurdering sammen med den aktuelle sygehistorie, forekomst af posttrombotiske sequelae, vedvarende forhøjet D-dimer, familieanamnesen, tilstedeværelsen af andre risikofaktorer for trombose, og risikoen for recidiv (se tabel 3.1).



Relativ lav risiko for venøs tromboembolisme (OR 1,5 - 4)

- Genetisk FII-variant - G20210A (heterozygoti)
- Genetisk FV-variant - Leiden mutation (heterozygoti)
- Fosfolipid antistoffer (visse typer, sædvanligvis kun moderat forhøjede titre)

Intermediær risiko for venøs tromboembolisme (OR 5-15)

- Antitrombinmangel (visse former)
- Mangel af Protein C
- Mangel af protein S
- Fosfolipid antistoffer (andre typer, ofte svært forhøjede titre)
- Genetisk F II-variant - G20210A (homozygoti)
- Genetisk F V variant - Leiden mutation (homozygoti)
- Moderat hyperhomocysteinæmi (30 – 100 $\mu\text{mol/l}$)
- Forøget plasmaniveau af faktor VIII (afhængig af niveau)
- Kombinationer af faktorer der tilhører gruppen af relativt lav risiko

Høj risiko for venøs tromboembolisme (OR > 15)

- AT-mangel
- Mangel af Protein C med yderst lav restmængde
- Mangel af Protein S med svært nedsat restmængde
- Sværere kliniske former af antifosfolipidsyndrom med recidiver trods adækvat behandling
- Svær hyperhomocysteinæmi ($> 100 \mu\text{mol/l}$ = homocystinuri)
- Alle kombinationer af faktorer der tilhører gruppen med intermediær risiko

7. Behandling

7.1 Behandling og profylakse ved venøs trombofili

Behandling af den akutte venøse tromboemboli adskiller sig principielt ikke fra behandling af patienter uden trombofili. Dette betyder, at intensiteten og den anbefalede varighed af antikoagulationsbehandling som udgangspunkt svarer til anbefalingerne hos patienter uden trombofili (AK-behandling i almindelighed til INR-niveau 2,0 - 3,0).

Behandlingskomponenter:

- Behandling af akut sygdom - ens for alle risikogrupper (standard).
- Efterfølgende behandling (sekundær profylakse) - varierer for risikogrupper med hensyn til varighed, men ikke med hensyn til intensitet.
- Primær profylakse - kun aktuelt i højrisikogruppen.

Inden ophør med AK-behandling bør patienterne vurderes individuelt i forhold til typen af påvist trombofili, lokaliteten af den venøse trombose samt evt. sequelae på dette tidspunkt. Estimerer af forskellige faktorer indflydelse på risikoen for recidiv, som det er beskrevet i litteraturen, fremgår af nedenstående tabel.

**Tabel 7.1 Kliniske og biokemiske faktorer og risiko for recidiv**

Faktor	Observation (år)	Hyppighed (%)
1. gangs VTE (alle)	5	20-25
2. gangs VTE (alle)	5	30
Mænd (1. gangs VTE)	5	31
Kvinder (1. gangs VTE)	5	8,5
Superficiel thromboflebit	2½	27
Symptomatisk LE	2½	17.3
FVIII (> 90 % percentilen)	2½	37
FV Leiden mutation*	2, 4 og 6	12, 27 og 27
FII G20210A mutation*	4	18

*Heterozygot, VTE= venøs tromboemboli, LE= lungeemboli

Forskellige forslag til varighed af behandling er vist i tabel 7.2.

Tabel 7.2 Varighed af AK-behandling hos patienter med VTE

Karakteristika	Recidiv (% det første år)	Varighed
Større forbigående risikofaktor (RF)†	3	3 måneder
Mindre eller ingen RF‡ – ingen trombofili	<10 hvis RF elimineres >10 hvis RF persisterer	6 måneder
Idiopatisk VTE – ingen eller lavrisiko trombofili	<10	6 måneder‡
Idiopatisk VTE – højrisiko trombofili	>10	Langtidsbehandling
Mere end 1 idiopatisk VTE tilfælde	>10	do.
Cancer, eller anden permanent risikofaktor	>10	do.

**Fra N Engl J Med 2004;351:268-77*

†Større forbigående RF er større kirurgi, medicinsk sygdom, immobilisation af ekstremitet. Mindre RF er hormonbehandling. Større permanente er APLA, AT defekt, eller defekter i protein C og S, kombinationer heraf eller homozygote defekter (alle). Mindre permanente RF er FV Leiden eller FII 20210 mutation (heterozygote)

‡ Kan evt. forlænges

7.2 Behandling ved risikosituationer

Profylaktiske tiltag i generelle risikosituationer vurderes individuelt i forhold til, om den enkelte patient selv har haft manifest trombose, eller om patientens trombofili blot er påvist i forbindelse med familieundersøgelse. Endvidere skal risikosituationens sværhedsgrad overvejes i det enkelte tilfælde. Generelt anbefales profylakse med lavmolekylært heparin i risikosituationer med dosering svarende til den der anvendes for høj-risikopatienter i forbindelse med kirurgi.

Kvinder frarådes brug af p-piller, og i tilfælde af graviditet anbefales profylakse med lavmolekylært heparin.



8. Rådgivning

8.1 Rådgivning i specialcenter

- Alle i intermediær og høj risiko bør ses i et specialcenter og have generel rådgivning.
- Personer i lav risiko bør også ses i et specialcenter, hvis der er ophobede tilfælde af tromber i familien.
- I forbindelse med rådgivning om risikosituationer gives såvel mundtlig som skriftlig information til alle med VTE eller høj risiko for VTE.

8.2 Familieudredning

- Som hovedregel bør alle med arvelige faktorer med høj og intermediær risiko tilbydes familieudredning.
- Henvisning til familieudredning skal ske efter samråd med egen læge og en specialist.
- Udredning af børn er omfattet af særlige regler, og bør konfereres med et specialcenter. Børn henvises af egen læge på forældres foranledning.



Appendiks – Uddybende kommentarer til laboratorieanalyser

Nedenfor følger uddybende kommentarer til positive fund i relation til det foreslåede udredningsprogram.

Trombocytose

Øget koncentration af trombocytter øger risikoen for både venøs og arteriel trombose – arteriel trombose er dog den hyppigste manifestation. Trombocytose er ikke veldefineret i litteraturen, men bør overvejes, når gentagne målinger uden for akut fase reaktion er over 500 pr nl. Patienten bør i så fald ses af hæmatolog, som evt. foretager knoglemarvsbiopsi.

Polycytæmi

Øget koncentration af erythrocytter disponerer ligeledes til både venøs og arteriel trombotisk sygdom. Diskriminationsværdi er heller ikke her klart defineret, men bør overvejes ved hæmatokritværdier omkring 0,50 og derover (polycytæmi er i virkeligheden ikke defineret ud fra hæmatokrit, men ud fra total antal erythrocytter i blodet, men hæmatokrit er metoden, man umiddelbart vurderer ud fra).

Antitrombin mangel

Antitrombin inaktiverer væsentligst FXa og FIIa (Trombin) samt FIXa og FXIa. Antitrombin mangel inddeles i:

- type 1 nedsat proteinmængde
- type 2 nedsat aktivitet, men normal proteinmængde. Underinddeles i:
 - defekt i ”reactive site”
 - defekt i heparinbindingssted
 - defekt andre steder (”pleiotropic effect”)

Antitrombin mangel er generelt en ret svær trombogen tilstand, men mangel på grund af defekt i heparinbindingssted er sædvanligvis væsentlig mindre trombogen end de øvrige.

Metode: Antitrombin kan kvantiteres som massekoncentration (”antigen”) eller som aktivitet, hvor proteinets IIa- eller Xa-hæmmende effekt måles. Hyppigst anvendes anti-Xa metode, men enkelte antitrombin mangler kan kun påvises ved at anvende en metode der bestemmer anti-IIa aktivitet.

Til initial undersøgelse for antitrombin mangel anvendes aktivitetsmåling, og hyppigst en anti-Xa metode; men typering af mangel kræver anvendelse af flere metoder. Det kan overvejes at supplere med mutationsundersøgelse (DNA-analyse).

Protein C mangel

Protein C er et vitamin K afhængigt protein. Aktiveres af trombomodulin-trombin komplekset, hvorefter aktiveret protein C (APC) med Protein S som kofaktor inaktiverer FVIIIa og FVa. Protein C mangler inddeles i:

- type 1 nedsat proteinmængde
- type 2 nedsat aktivitet, men normal proteinmængde.



Protein C mangel er hyppigst en sværere trombogen tilstand, men mindre trombogen end antitrombin mangel, og der er nogen variation i forskellige varianter afhængig af den enkelte mutation.

Metode: Protein C kan kvantiteres som aktivitet og som massekoncentration. Som initial måling anvendes analyse af aktivitet, der detekterer begge typer af mangel, og til typning af mangel suppleres med analyse af massekoncentration. Patienter med protein C mangel kan have mere eller mindre nedsatte værdier, idet nogle kan ligge i den nedre ende af referenceintervallet, hvilket vanskeliggør korrekt diagnostik. I tvivlstilfælde kan det overvejes at supplere med mutationsundersøgelse (DNA-analyse).

Protein S mangel

Protein S er et vitamin K afhængigt protein. Indgår som cofaktor for APC i inaktivering af faktor VIIa og Va. Kun 30-40% af proteinet er frit i plasma mens resten er bundet til komplement C4Bb protein. Derfor kan protein S mangler inddeles i 3 grupper:

- type 1 nedsat proteinmængde
- type 2 nedsat aktivitet, men normal proteinmængde (total)
- type 3: Nedsat fri proteinmængde (men normal total proteinmængde)

Protein S mangel er mindre svær end Protein C mangel, men også her er der nogen variation mellem trombogenicitet af forskellige varianter afhængig af den enkelte mutation.

Metode: Protein S kan kvantiteres som massekoncentration (den totale mængde protein), som koncentration af fri mængde protein eller som aktivitet. Til initial analyse burde analyse af aktivitet ideelt set være at foretrække, men der knytter sig visse analytiske problemer til denne analyse, hvorfor mange foretrækker analyse af den fri proteinkoncentration som første analyse, evt. suppleret med analyse af total proteinmængde. Med sidstnævnte fremgangsmåde finder man ikke type 2, men denne angives at være sjælden. Det kan overvejes at supplere med mutationsundersøgelse (DNA-analyse).

Aktiveret protein C resistens - Faktor V Leiden

Aktiveret protein C resistens (APC-R) betegner en trombogen tilstand, hvor PCa (=APC)/PS-komplekset inaktiverer FVa (og FVIIIa) langsommere end sædvanligt. Måles hyppigst med APTT med og uden tilsætning af PCa og resultat angives som ratioen $(APTT + PCa) / (APTT \text{ uden } PCa)$. APC-R resulterer i en nedsat ratio. Langt de fleste tilfælde af APC-R skyldes en enkeltbase mutation af nukleotid 1691 (G→A), der medfører ændring i aminosyre 506 (arg→glut), hvilket kaldes Faktor V Leiden. Analysen kan derfor standardiseres ved udførelse i FV-mangel-plasma, hvor koncentration af alle andre faktorer end FV normaliseres.

Der er beskrevet mange forskellige DNA-metoder til påvisning af Faktor V Leiden. I dag er realtime PCR, hvor PCR-reaktion og påvisning sker i samme analyse, nok det nemmeste, men mange andre velfungerende metoder anvendes.



Man kan vælge at starte med APC-R analysen og supplere med DNA-analyse, hvis der er (mistanke om) APC resistens. Da langt de fleste tilfælde af APC-R skyldes FV-Leiden vil mange nøjes med at udføre DNA-analysen alene. Betydning af APC-R som ikke skyldes FV Leiden er usikker. Forekomst af heterozygot FV Leiden er hyppig og ses hos omkring 6,5-7% af den danske befolkning. Det er en lettere risikofaktor for trombose (angives at øge risikoen 4-5 gange) mens homozygot FV Leiden er noget sværere (risikøgn i størrelsesordenen 20 gange).

FII A20210G (Protrombin polymorfi)

En ændring i protrombin genet i nukleotid 20210 (G→A) har vist at øge risikoen for trombose 3-4 gange. Mekanismen er ukendt, men ændringen er i den utranslaterede del af genet, så protrombinmolekylet er uændret. Resultater i en relativt høj protrombin-koncentration; men trombogeniciteten skyldes ikke kun en højere koncentration.

Kan påvises med en række forskellige DNA-metoder, fx realtime PCR.

Øget koncentration af FVIII

En høj faktor VIII koncentration har vist sig at øge risikoen for trombose 2-3 gange, og det øger ligeledes risikoen for retrombose. Diskriminationsgrænse har dog været forskellig i forskellige arbejder om denne problemstilling, hyppigst 1,5 eller 1,6 iu/ml og hyppigst svarende til 90 percentil eller øvre referencegrænse. Der er således ikke tale om nogen præcis grænse. I betragtning af den analytiske variation må det anbefales selv at fastlægge grænsen som 95 percentil, eller 97,5 percentil.

Metode: Kvantitering af FVIII kan foretages med clot-baseret eller kromogen metode til aktivitetsbestemmelse eller med bestemmelse af massekoncentration ("antigen").

Dysfibrinogenæmi

Fibrinogenmolekylet er stort og ændringer i aminosyresekvensen kan enten være uden betydning, medføre blødningstendens eller trombosetendens. Sidstnævnte skyldes formentlig hyppigst resistens over for fibrinolysen.

Fibrinogen kan kvantiteres funktionelt (hyppigst Clauss-metode) eller som massekoncentration ("antigen"). Dysfibrinogenæmi er defineret ved at have nedsat fibrinogen målt funktionelt og normal massekoncentration. Ved dysfibrinogenæmi ses også forlænget trombintid.

En høj koncentration af fibrinogen har tidligere været anset at være en risikofaktor for venøs trombose, men seneste prospektive studie har ikke vist denne sammenhæng.

Antifosfolipidsyndrom

Fosfolipid antistoffer er en heterogen gruppe af antistoffer rettet mod forskellige fosfolipid-bindende proteiner. En væsentlig del, og måske de vigtigste, er rettet mod β 2-GPI, men der findes også antistoffer rettet mod fx protrombin og andre proteiner.



Fosfolipid antistoffer kan påvises som:

- Lupus antikoagulans med koagulationsmetoder.
- Kardiolipin- / β 2-GPI-antistoffer med specifik påvisning, fx ELISA.

Lupus antikoagulans (LA) defineres som følger:

1. Forlængelse af ”koagulationstid” – her bør anvendes APTT (følsom for LA) og DRVV-metode (altså to forskellige metoder, da de kan detektere forskellige fosfolipid antistoffer).
2. Forlængelsen normaliseres ikke (kommer under øvre referencegrænse) ved opblanding 1+1 med normalplasma.
3. Konfirmering af, at forlængelsen skyldes fosfolipid antistoffer ved tilsætning af fosfolipid (fx PNP, plade neutralisations procedure, eller tilsætning af hexagonal).
4. Udelukkelse af, at der forekommer antistoffer mod koagulationsfaktorer, fx KFVIII, hvis der er tvivl.

Påvisning af antistoffer

Generelt er det et vanskeligt område, da der er tale om meget heterogene antistoffer, og forskellige testkits detekterer ikke de samme antistoffer, selv om der et ikke ubetydeligt sammenfald. Der findes ingen guldstandard for sandheden.

Kardiolipin antistoffer er den klassiske analyse til påvisning af fosfolipid antistoffer. Denne analyse er meget uspecifik, og dens værdi ved venøs trombofilidiagnostik mener vi er meget begrænset.

Derfor anbefales metode til specifik påvisning af β 2-GPI-antistoffer. IgG-antistoffer har størst prædiktiv værdi, mens betydningen af IgM eller IgA-antistoffer er usikker, og afhænger af hvilken litteratur man læser.

Hyperhomocysteinæmi

Homocystein (Hcy) er en aminosyre, der ikke indbygges i proteiner, men er en metabolit, der dannes ved demetylering af methionin, og Hcy kan enten remetyleres til methionin eller omdannes til cystein. Forhøjet Hcy øger risikoen for trombose, men der findes dog ingen prospektive studier til vurdering af risiko for venøs trombose. Metaanalyser har vist, at Hcy er en lettere risikofaktor ved mindre forhøjelser, men risikoen er koncentrationsafhængig, og svære tilstande af hyperhomocysteinæmi (hHcy), hvor der også er homocystinuri (Hcy > 100 μ mol/l) er en betydelig risikofaktor. Som diskriminationsgrænse for betydende forhøjelse anvendes sædvanligvis 12 eller 15 μ mol/l.

Årsager til hHcy kan være erhvervede som forskellige vitaminmangler eller medfødte i form af en række mutationer i de enzymer, der indgår i metabolismen af Hcy.

Metode: Hcy kan analyseres med massespektrometri, som er referencemetode, men der findes også forskellige udmærkede immunologiske test-kits.