

# SCREENING MOTIVERAD FÖR ATT FINNA HÖGRISKFALL

**Screening för att avslöja APC-resistens är motiverad när unga kvinnor vill ha p-piller, eftersom man därigenom kan undvika att 40 varje år drabbas av trombos. Utländska bedömares slutsats att screening inte är motiverad måste ses mot bakgrund av att de utgår från en lägre prevalens av APC-resistens än den svenska; i Sverige är prevalensen av homozygot resistens tio gånger så stor som i Holland. Studier i Malmö tyder på att vetskapen om att man har anlag för APC-resistens snarare lugnar än oroar.**

Med stort intresse läste jag Ian Milsoms och Viveca Odlands artikel om p-piller och resistens mot aktiverat protein C (APC-resistens) i Läkartidningen 13/97. Det är positivt att en diskussion kommit igång om hur kunskapen om APC-resistens som riskfaktor för trombos vid p-pillerbruk skall användas på bästa sätt.

Milsoms och Odlands faktaredogörelse är väsentligen korrekt, även om deras trombosfrekvenssiffror kanske är något låga [1]. Till skillnad från dem anser jag emellertid att allmän screening i samband med förskrivning av p-piller kan vara motiverad i Sverige, om den leder till att 40 unga kvinnor varje år slipper drabbas av trombos, speciellt med tanke på att dödligheten i trombos är 1–2 procent.

Eftersom Milsom och Odland poängterar ekonomiska aspekter vill jag tillspetsat fråga: Hur mycket får det kosta att undvika 40 trombos hos unga kvinnor och en ung kvinnas död? Är 9 miljoner kronor för dyrt?

## Författare

BJÖRN DAHLBÄCK

professor, institutionen för klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

## Är risken acceptabel?

För att lägga ett individperspektiv på diskussionen vill jag ställa frågan om den p-pillerassocierade risken för trombos hos en APC-resistent kvinna är acceptabel eller inte. För att kunna besvara frågan är det viktigt att veta om anlaget för resistens föreligger i heterozygot (enkelt anlag) eller i homozygot form (dubbelt anlag), eftersom risken för trombos är betydligt större vid homozygoti än vid heterozygoti [2-4].

En heterozygot APC-resistent kvinna som använder p-piller löper en årlig risk för trombos på 0,3–0,5 procent, vilket är 35–50 gånger högre än risken för en icke APC-resistent kvinna som inte tar p-piller [3, 5, 6].

Motsvarande risk för p-pillerbrukande kvinnor med homozygot APC-resistens är 3–5 procent per år. Det är alltså helt riktigt att flertalet av dessa kvinnor inte kommer att drabbas av en trombos, vilket visar att APC-resistens även i homozygot form endast skall betraktas som en riskfaktor.

## Oacceptabel risk vid dubbelt anlag

Många kvinnor använder emellertid p-piller under många år, och risken för den enskilda individen är beroende av hur lång denna tid är. Under en tioårsperiod har en homozygot APC-resistent kvinna 30 procents risk att drabbas av trombos om hon tar p-piller, vilket betyder att mortaliteten i denna grupp under samma tid är 0,3–0,6 procent.

Enligt min mening är den p-pillerassocierade risken för trombos oacceptabelt hög vid homozygot APC-resistens, medan jag tycker det kan diskuteras om risken är acceptabel vid heterozygoti. Vad tycker de kvinnor som står inför beslutet att börja använda p-piller? Vill de veta om de har högre risk än andra att drabbas av trombos eller inte?

I sin artikel anger Milsom och Odland att 40 fall av trombos hos APC-resistenta kvinnor kan undvikas om en allmän screening genomförs. Jag vill understryka att detta gäller per år. Om man räknar med p-pilleranvändning under tio års tid gäller det alltså 400 individer hos vilka trombos skulle kunna undvikas. Med en mortalitet på 1–2 pro-

cent betyder det att fyra till åtta unga kvinnors död skulle kunna undvikas.

## 400–1 400 trombosfall kan undvikas på tio år

Dessa siffror gäller naturligtvis endast om de grundläggande prevalens- och incidensuppgifterna är korrekta. Det är möjligt att de är något i underkant, vilket jag vill visa med följande räkneövning som utgår från siffror som Milsom och Odland anger i sin artikel. De uppskattar att ca 26 000 kvinnor med heterozygot APC-resistens och 2 000 med homozygot resistens använder p-piller i Sverige.

Om vi antar att de i genomsnitt gör det i tio år och att risken för trombos under denna tiden är 3 procent respektive 30 procent för heterozygota och homozygota blir antalet trombosfall 780 i den heterozygota gruppen och 600 i den homozygota. Om mortaliteten i dessa grupper är 1–2 procent motsvarar det 16 till 32 unga kvinnors död under en tioårsperiod.

Det är sannolikt att det sanna antalet tromboser som beror på kombinationen p-piller och APC-resistens i Sverige ligger någonstans mellan Milsoms och Odlands siffror och de som jag nu räknat fram, dvs mellan 400 och 1 400 fall under en tioårsperiod. De kan då undvikas om en generell screening för APC-resistens genomförs.

## Endast screening avslöjar homozygot APC-resistens

Jag håller med Milsom och Odland om att en noggrann familjeanamnes kan bidra till att avslöja genetiska riskfaktorer för trombos. Det bör dock poängteras att homozygot APC-resistens i de flesta fall inte kan identifieras på detta sätt, eftersom homozygota individer har heterozygota föräldrar. Flertalet av dem har inte drabbats av trombos, eftersom de oftast är relativt unga och eftersom heterozygot APC-resistens endast är en lindrig riskfaktor för trombos [1].

Homozygot APC-resistens kan identifieras endast med hjälp av laboratorieanalys. Det förtjänar att påpekas att heterozygot och homozygot form av APC-resistens identifieras i samband med den rutinmässiga testning som nu

**ANNONS**

också görs både i Malmö och på flera andra håll i landet.

## Hög prevalens APC-resistens i Sverige

Sverige är ett av de länder i världen som har den högsta prevalensen av APC-resistens, och det betyder att vi har mycket högre prevalens av homozygota fall än flertalet andra länder [1, 7]. I södra Sverige är prevalensen heterozygot APC-resistens 10–15 procent, vilket betyder att 0,3–0,5 procent bär anlaget i homozygot form; prevalenssiffror för övriga landet saknas ännu [8].

Av Milsoms och Odlands artikel framgår att internationella experter argumenterat mot allmän screening [9, 10]. Det är sant, men den inställningen bör ses i sitt sammanhang. De citerade forskarna kommer från Holland, och de utgår från prevalenssiffror som är aktuella där. I Holland är prevalensen av heterozygot APC-resistens 3–4 procent, vilket betyder att endast en per 2 000–4 000 kvinnor är homozygot [11].

Problemet är alltså mycket mindre i Holland än i södra Sverige, eftersom prevalensen homozygot APC-resistens hos oss är omkring tio gånger högre än i Holland. Det betyder att vi inte kan luta oss mot internationella experter i denna fråga utan att vi själva måste besluta om bästa sättet att hantera den nyvunna kunskapen om genetiska riskfaktors betydelse för trombos.

## Trombosprofylax vid graviditet?

Milsom och Odland ställer en rad intressanta frågor som är viktiga och som måste besvaras med hjälp av välplanerade studier. En hel del sådana studier pågår i Sverige och på andra håll i världen.

I Malmö har vi (Lindqvist, Svensson, Marsal, Grennert och Dahlbäck) undersökt APC-resistens i samband med 2 700 graviditeter, och sammanställningen av data kommer snart att ge svar på en del av de frågor Milsom och Odland ställer.

Redan nu vill jag dock lämna följande synpunkter. En viktig fråga är om alla APC-resistenta kvinnor bör ha trombosprofylax under graviditeten. Jag anser inte att det är motiverat med en generell medikamentell sådan, inte ens till de homozygota fallen. Frågan måste naturligtvis avgöras individuellt, och i bedömningen bör den personliga och den familjära trombosanamnesen vägas in, eftersom denna kan antyda att kvinnan också har andra ärftliga riskfaktorer för trombos.

Föreligger ingen trombosanamnes tycker jag inte generell profylax skall ges vid graviditet, men naturligtvis fö-

## DEBATT

*”En viktig fråga är om alla APC-resistenta kvinnor bör ha trombosprofylax under graviditeten. Jag anser inte att det är motiverat med en generell medikamentell sådan, inte ens till de homozygota fallen. Frågan måste naturligtvis avgöras individuellt, och i bedömningen bör den personliga och den familjära trombosanamnesen vägas in, eftersom denna kan antyda att kvinnan också har andra ärftliga riskfaktorer för trombos.”*

rebyggande levnadsråd och information om trombosymtom.

## Skapar vetenskap om APC-resistens oro?

Milsom och Odland befarar att vetenskapen om ett positivt test för APC-resistens kommer att skapa oro och att stora sjukvårdsresurser kommer att tas i anspråk. Jag tror inte dessa farhågor kommer att besannas av flera skäl. Omkring 10 procent av befolkningen bär på anlaget för APC-resistens, det är alltså ett vanligt anlag, vilket i sig är lugnande. Vidare är APC-resistens endast en mild riskfaktor för trombos.

Jag tror snarare att många kvinnor vill veta om de tillhör de 10 procent av befolkningen som har heterozygot APC-resistens och en lätt ökad risk för trombos eller de 0,3–0,5 procent som har homozygot APC-resistens och högre trombosrisk. De kan då undvika trombosdisponerande situationer och vidta enkla förebyggande åtgärder.

Sedan vi upptäckte APC-resistens för mer än sex år sedan har vi i Malmö identifierat ett mycket stort antal individer med anlaget, och det är inte vårt intryck att en välavvägd information skapar oro. Snarare har vi märkt att människor är tacksamma över att få klarhet i om de har en ärftlig lindrig riskfaktor för trombos och att det finns sätt att minska risken. En av åtgärderna som APC-resistenta kvinnor ofta vidtar är att välja ett preventivmedel som inte ökar risken för trombos.

## Referenser

1. Dahlbäck B, Hillarp A, Rosen S, Zöller B. Resistance to activated protein C, the

FV:Q506 allele, and venous thrombosis. *Ann Hematol* 1996; 72: 166-76.

2. Zöller B, Svensson PJ, He X, Dahlbäck B. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. *J Clin Invest* 1994; 94: 2521-4.
3. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453-7.
4. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85: 1504-8.
5. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346: 1593-6.
6. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Factor V Leiden and third-generation oral contraceptives. *Lancet* 1996; 347: 396-7.
7. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-4.
8. Zöller B, Norlund L, Leksell H, Nilsson JE, von Schenck H, Rosen U et al. High prevalence of the FVR506Q mutation causing APC resistance in a region of southern Sweden with a high incidence of venous thrombosis. *Thromb Res* 1996; 83: 475-7.
9. Rosendaal FR. Oral contraceptives and screening for factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1996; 75: 524-5.
10. Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 1996; 313: 1127-30.
11. Bertina RM, Koeleman BPC, 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: 64-7.