



# Hematologisk forskningslaboratorium

Medisinsk klinikk, Ullevål sykehus, 0407 OSLO

Telefon: 22119240 - telefaks: 22117533

## VEILEDNING FOR PERSONER MED AKTIVERT PROTEIN C RESISTENS ("Leiden-mutasjonen")

### HVORDAN BLODPROPP OPPSTÅR

For å stanse blødning tettes skader i blodårevæggen med pluggen som består av proteinfibre og blodceller. Noen ganger oppstår slike pluggen uten forutgående karskade. Dette kalles blodpropp eller trombose. Mennesker som har økt evne til å lage slike blodpropper, har lettere enn andre for å få blodpropp. De har trombosetendens.

Noen personer danner lettere blodpropp i pulsårer (arterier) som fører blodet ut i kroppen. Slik blodpropp kan føre til utvikling av hjerteinfarkt og hjerneslag.

Andre mennesker danner lettere blodpropp i samleårer (vener). Vener fører blodet tilbake til hjertet. Blodpropp som dannes i vener kalles dyp venetrombose. Typiske symptomer er hovent, spent og smertefullt ben (eller arm). Dersom en slik blodpropp løsner, kan den gå til lungene (kalles lungembolisme). Dette kan være en alvorlig tilstand som kan gi hjertebank, åndenød, brystmerter og blodig oppspytt.

Evnen til å danne blodpropp skjer gjennom kompliserte og nøye regulerte reaksjoner i blodet. I løpet av de siste årene er det påvist flere faktorer eller proteiner i blodet som er viktige for denne reguleringen. I noen familier er det oppstått forandringer i arveanleggene som fører til produksjon av defekte faktorer.

Noen av disse faktorene kan nå undersøkes ved hjelp av en enkel blodprøve. Påvisning av slike defekter gjør det mulig å ta forholdsregler som kan hindre utvikling av blodpropp. Spesielt gjelder dette situasjoner som medfører større risiko; dvs. operasjoner, skader, svangerskap og fødsel, bruk av P-piller, infeksjoner, kreftsykdom og langvarig sengeleie.

### AKTIVERT PROTEIN C (APC) RESISTENS - FAKTOR 5 LEIDEN-MUTASJONEN

Protein C er en av de faktorene i blodet som regulerer evnen til å danne blodpropp. Aktivert protein C hindrer blodpropp ved å bryte ned en annen faktor i blodet som kalles faktor 5. Hos 5-10% av alle nordmenn er det oppstått en forandring i arveanlegget for faktor 5 som medfører at aktivert protein C ikke så effektivt kan hindre blodpropp. Dette kalles **aktivert protein C (APC) resistens**.

Ved aktivert protein C resistens er det nesten alltid oppstått det vi kaller en mutasjon slik at aminosyren arginin er byttet ut med aminosyren glutamin i posisjon 506 i faktor 5 molekylet. Mutasjonen har fått navnet **faktor 5 Leiden mutasjonen**.

APC-resistens kan påvises ved hjelp av en enkel blodprøve som kalles APC-resistens. Normal verdi for APC-resistens (verdi over 70%) utelukker med stor sannynlighet at det foreligger faktor 5 Leiden-mutasjonen. Lav verdi (<70%) tyder på at det foreligger en mutasjon. Selve mutasjonen kan påvises direkte ved hjelp av en gen-test som kalles Leiden-mutasjonen.

### ARVELIGHET VED APC-RESISTENS - UTREDNING AV FAMILIEMEDLEMMER

APC-resistens er arvelig. Mennesker har normalt doble arveanlegg ved at de arver ett anlegg fra mor og ett fra far. Det vanligste er å arve Leiden-mutasjonen bare fra den ene av foreldrene (kalles heterozygot), men i sjeldne tilfelle kan tilstanden være arvet fra begge foreldre (kalles homozygot).

Hos personer med ett enkelt arveanlegg for Leiden-mutasjonen (heterozygote), er det 50% sjanse for at dette arveanlegget blir overført til barnet. Dersom den ene av foreldrene har dobbelt arveanlegg for Leiden-mutasjonen, vil alle barna få overført ett enkelt arveanlegg. Dersom begge foreldrene har Leiden-mutasjonen, foreligger det mulighet for at barnet ikke får overført mutasjonen, men også mulighet for at barnet får mutasjonen i enkel dose eller i dobbel dose.

Påvisning av APC-resistens hos en pasient med trombose bør føre til veiledning og evt. utredning av familien, særlig når flere familiemedlemmer er affiserte. Spesielt er det viktig å utrede familiemedlemmer før de blir utsatt for situasjoner som medfører økt risiko for blodpropp, bl.a. operasjoner, P-piller og svangerskap. Det bør normalt ikke foretas utredning når det ikke har vært trombose i familien.

### HVA BETYR DET Å HA APC-RESISTENS?

APC-resistens medfører økt risiko for dyp venetrombose og lungeembolisme, men medfører sannsynligvis ikke økt risiko for hjerteinfarkt eller hjerneslag.

Hos personer med ett enkelt arveanlegg for APC-resistens (heterozygot), og som har familiemedlemmer med trombose, er det trolig 5-8 ganger økt risiko for å få dyp venetrombose eller lungeembolisme. Fortsatt er det likevel få personer som vil utvikle trombose fordi dyp venetrombose og lungeembolisme er sjelden. Personer som har dobbelt arveanlegg (homozygot) har imidlertid mye større risiko.

Noen personer blir undersøkt på APC-resistens uten at det har vært trombose i familien. Foreløpig vet vi imidlertid ikke sikkert hvilken rolle APC-resistens spiller hos slike individer, men vi tror at APC-resistens bare gir litt økt risiko for dyp venetrombose og lungeembolisme.

### **BEHANDLING VED NYOPPSTÅTT DYP VENETROMBOSE / LUNGEEMBOLISME**

Ved nyoppstått dyp venetrombose eller lungeembolisme bør alle pasienter få behandling med lav molekylvekt heparin (legemidlene Fragmin eller Klexane). Fragmin og Klexane gis som injeksjoner i huden én eller to ganger daglig og stopper umiddelbart blodproppdannelsen. De fleste pasientene vil samtidig få behandling med Marevan tabletter. Marevan setter ned produksjonen av faktorer som er viktige for å danne blodpropp. Marevan virker først ordentlig etter 4-6 dager. Dette er grunnen til at behandlingen alltid starter sammen med lav molekylvekt heparin (4-5 dager).

### **BEHANDLING ETTER GJENNOMGÅTT DYP VENETROMBOSE / LUNGEEMBOLISME**

Pasienter med APC-resistens som har fått dyp venetrombose eller lungeembolisme, bør få behandling med Marevan i 3-6 måneder. Ved tilbakefall (ny blodpropp) kan det bli aktuelt med langvarig (livslang) behandling.

### **FOREBYGGING AV BLODPROPP I ANDRE SITUASJONER**

Individer med APC-resistens, og som har hatt trombose, bør få forebyggende behandling med lave doser Fragmin eller Klexane i forbindelse med skader, operasjoner, infeksjonssykdommer og langvarig sengeleie.

### **FOREBYGGING AV BLODPROPP UNDER SVANGERSKAP**

Kvinner med APC-resistens, og som har hatt trombose, bør få forebyggende behandling med

Fragmin eller Klexane gjennom hele svangerskapet. Den forebyggende behandlingen bør starte straks svangerskapet er konstatert og fortsette 2-4 uker etter fødselen. Medikamentene passerer ikke over fra mor til foster og kan derfor ikke skade fosteret.

Hos kvinner med kjent APC-resistens, og som ikke har hatt trombose, må en vurdere hver enkelt pasient individuelt med tanke på forebyggende behandling. Hos noen (spesielt de som har dobbelt arveanlegg) vil det være aktuelt å gi forebyggende behandling med Fragmi eller Klexane siste 1-3 måneder før fødselen og den første tiden (1-3 måneder) etter fødselen. Slike kvinner må i alle fall følges nøye under svangerskapet.

### **P-PILLER OG ØSTROGENER**

P-piller som inneholder østrogen medfører en litt økt risiko for blodpropp (ca 2-4 ganger økt risiko). Kombinasjonen av P-piller og APC-resistens medfører trolig omlag 20-30 ganger økt risiko når andre familiemedlemmer har hatt dyp venetrombose eller lungeembolisme. Hos kvinner med dobbelt arveanlegg (homozygot) er risikoen enda mye større. Vi anbefaler derfor at slike kvinner ikke bør bruke P-piller som inneholder østrogen.

Hos kvinner med APC-resistens, men som selv ikke har hatt trombose og som ikke har familimedlemmer med trombose, er risikoen for dyp venetrombose og lungeembolisme mer uklar. Vår anbefaling er likevel at slike kvinner bør unngå P-piller som inneholder østrogen. Spesielt gjelder dette kvinner som har dobbelt arveanlegg.

I forbindelse med overgangsalder er det aktuelt for mange kvinner å bruke en liten dose østrogen. Hos kvinner med APC-resistens, og som har hatt trombose, bør slik behandling bare starte etter nøye rådgivning og i samråd med spesialist på området (oftest hematolog).

### **GENERELT**

Det er viktig å kjenne til tilstanden og være klar over symptomer på dyp venetrombose og lungeembolisme. Ved sykdom, skade, operasjon og svangerskap kan det være av avgjørende betydning for vurdering og behandling at legen blir informert om tilstanden slik at det kan iverksettes tiltak for å forebygge eller behandle trombose.