
Aterotrombos

– patofysiologi och vård

PETRI RÄIKE, ANDERS ALBÄCK, MAURI LEPÄNTALO, RIITTA LASSILA

De faktorer som påverkar uppkomsten av ateroskleros kan fortfarande indelas i den välkända triad som lanserades av den moderna patologins fader, Rudolf Virchows (1821–1902) Enligt Virchow regleras uppkomsten av trombos av beskaftenheter hos väggen i ett blodkärl, blodets koagulationsförmåga och flödesomständigheterna. Dessa mekanismer är relevanta för såväl kransartärsjukdom som för perifer obstruktiv artärsjukdom, vars klassiska riskfaktorer är rökning och diabetes, samt i viss mån blodtryckssjukdom och hyperkolesterolemi. Dessa riskfaktorer påverkar kärlväggen och koagulationsfaktorerna samt indirekt även flödesomständigheterna. Den inflammation som förekommer i samband med infektioner och autoimmuna sjukdomar anses å sin sida orsaka uppkomst av ateroskleros och dess trombotiska komplikationer. Som medierande faktorer fungerar endera direkt toxiska eller cytokinberoende mekanismer som är skadliga för kärlväggen. På ytan av den inflammatoriska kärlväggsskadan övergår en trombbildning lätt till tilltäppning av kärlet. De beskrivna mekanismerna förbrukar de vasodilaterande och fibrinolytiska reglerande faktorerna som är så nödvändiga för kärlets öppna flöde, och när de antikoagulativa mekanismerna tryter, uppstår en total tilltäppning av blodkärlet.

FÖRFATTARNA

ML Petri Räike är specialistläkare vid HUCS, Hematologiska kliniken, Koagulations- och blödningsrubbningar

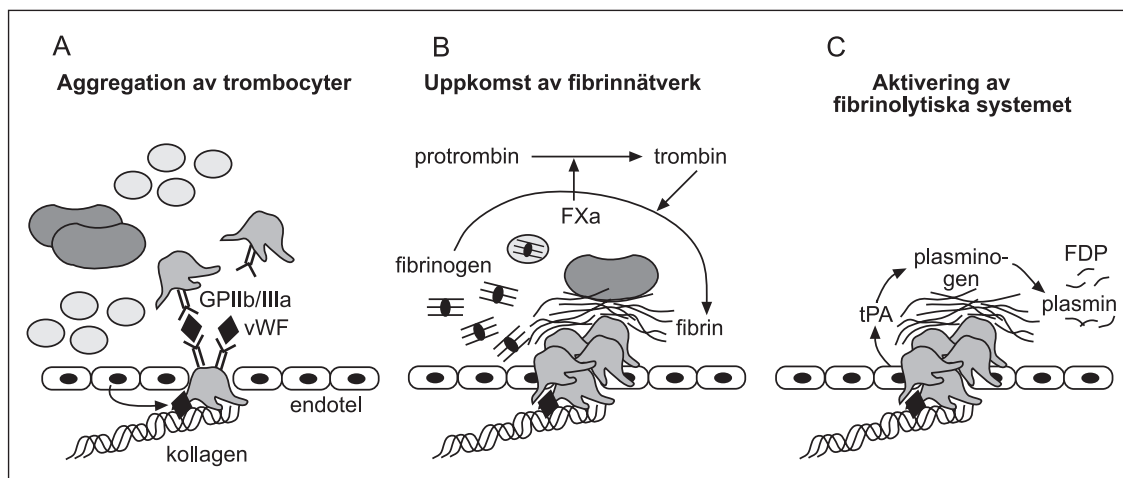
MKD Anders Albäck är specialistläkare vid HUCS, Kärlkirurgiska kliniken

Mauri Lepäntalo är professor i kärlkirurgi vid HU och överläkare vid HUCS, Kärlkirurgiska kliniken

Docent Riitta Lassila är avdelningsöverläkare vid HUCS, Hematologiska kliniken, Koagulations- och blödningsrubbningar

Med trombofili förstås en onormal benägenhet för blodet att koagulera. Vid myeloproliferativa sjukdomar förekommer förutom blödningsrisk även ökad koagulationsbenägenhet, vilken kan ta sig uttryck i en trombos med ovanlig lokalisering eller som utebliven effekt av antitrombotisk mediciner.

Tilltäppning av ett blodkärl är en dynamisk process. Vid en kärlvägg, vars funktion och uppbyggnad är avvikande fäster sig och aktiveras trombocyter lokalt. Trombocyternas fosfolipider erbjuder lösliga koagulationsfaktorer en yta att fästa sig på, och i den påföljande koagulationskaskad som uppstår uppkommer trombin som slutligen spjälkar fibrinogen till fibrin och ett nätverk av fibrin bildas. På ytan av den uppkomna blodproppen fastnar trombin som förblir i ett aktivt skede, opåverkat av antitrombin. Det förmår därmed



FIGUR 1. Aktivering av blodets koagulation och fibrinolytiska system vid skadad kärlvägg. (Modifierad bild från boken *Kardiologia*, 1. upplagan, 2000. Publiceras med lov av Kustannus Oy Duodecim)[1].

A) Trombocyterna fastnar och aktiveras på kollagen som blottats under skadan. Glykoproteinreceptor (GP) II b/IIIa binder trombocyter med varandra med hjälp av von Willebrand-faktorn (vWF).

B) Lösliga koagulationsfaktorer såsom FV och FVIII aktiveras på trombocyternas fosfolipidyta och resulterar i uppkomsten av trådliknande fibrin. FXa är aktiv koagulationsfaktorn X.

C) Endotelcellerna vid den skadade kärlväggen frigör plasminogenets vävnadsaktivator (tPA), som i sin tur aktiverar plasminogen till plasmin. På ytan av koaglet klyver plasmin fibrin till dess degradationsprodukter (FDP), och koaglet löses upp.

ytterligare aktivera koagulationsfaktorerna V och VIII samt vidare spjälka fibrinogen till fibrin. På detta sätt fortskrider koagulationsaktiveringen och uppkomsten av blodpropp om den antitrombotiska medicineringen inte är tillräcklig. Hos de patienter som har en medfödd eller förvärd defekt i koagulationsfaktorerna eller i de antitrombotiska funktionerna, kan redan en smärre förändring eller skada i kärlväggen leda till total tilltäppning av kärlet (Figur 1).

Andelen av nedärva kvantitativa eller kvalitativa brister i koagulationsfaktorerna vid ventromboser är klart bättre känd än motsvarande etiologiska samband med artärtrombos. Enligt epidemiologiska undersökningar ökar trombofili inte lika klart risken för ateroskleros som för ventrombos. Trots detta har man till exempel hos patienter under 50 år som kommer för rekonstruktion av nedre extremitetens artärer kunnat påvisa en ökad koagulationsaktivitet i form av onormal aggregations-tendens hos trombocyterna, förändrad aktivitet hos koagulationsfaktorerna eller störningar i regleringen av koagulationen [2]. Lassila och medarbetare [3] konstaterade, att en ökad fibrinogenhalt i blodet och en ökad koagulationsaktivitet mätt med markörer för

trombin- och fibrinbildning korrelerar med aterosklerosens svårighetsgrad även om inga kliniska tecken på trombos föreligger. Höga fibrinogen- och homocysteinhalten har konstaterats förvärra ocklusiv artärsjukdom och öka stenostendensen i arteriella vengrafter [4–5].

Hyperhomocysteinemi förekommer hos 5 procent av normalbefolkningen men hos rent av 50–60 procent av patienter med ocklusiv artärsjukdom [6–9]. Homocystein är en sva-velhaltig aminosyra, som uppkommer genom metabolisering av metionin. Homocysteinhalten i blodet ökar med åldern och efter menopausen. Den är lägre hos fertila kvinnor än hos män i samma ålder. Genetiska faktorer, diet (intag av B₁₂-, B₆-vitamin och folat), njurfunktion samt rökning och kaffedrickning påverkar homocysteinhalten [10]. Lenz [11] och medarbetare har i en undersökning med apor påvisat, att hyperhomocysteinemi ökar trombocytmedierad vasokonstriktion och försämrar kväveoxidens vasodilaterande effekt. Dessutom minskar endotelcellernas trombo-modulinmedierade aktivering av protein C, och därmed försvagas det naturliga antikoagulativa systemet. Schnyder med kolleger [12] konstaterade att en sänkning av homocysteinhalten (som i genomsnitt var 11,1 μmol/l) med

TABELL I. Prevalens av trombofili vid ocklusiv artärsjukdom (ASO, aterosclerosis obliterans) i de nedre extremiteterna (modifierad utgående från en artikel av Burns och medarbetare [24]).

| | Aterotrombos | Kontrollgrupp / befolkningen |
|-------------------------------|--------------|------------------------------|
| Homocysteinemi | 50–60 % | 5 % |
| Antitrombinbrist | * | < 1 % |
| Förhöjd fibrinogenhalt | 50 % | * |
| Fosfolipidantikroppar | 26–45 % | 2–5 % |
| Brist på protein C | 2–15 % | < 1 % |
| aPC –resistens** | 18–26 % | 5–15 % |
| Brist på protein S | 8–15 % | < 1 % |
| Protrombin genfel (ntG20210A) | 6 % | < 1 % |
| Koagulationsfaktor VIII | * | 6–8 % |

*) tillståndet icke undersökt

***) aPC-resistens = resistens för aktivt protein C oftast pga. faktor V (Leiden mutation)

hjälp av intag av B-vitamin och folsyra (folisyra 1 mg, B₁₂-vitamin 400 µg, pyridoxin 10 mg dagligen) minskade revaskularisationsbehovet hos patienter som genomgått angioplastik av kranskärlen under en uppföljning på 6 månader (10 vs 22,3; p = 0,047). Sänkningen av homocysteinhalten var i genomsnitt 3,9 µmol/l (p < 0,001) i gruppen som intagit folat-B-vitaminsubstitut, och restenosfrekvensen i denna grupp var mindre än i kontrollgruppen (19,6 respektive 37,6 %; p = 0,01).

Vid brist på organismens egna antikoagulanter, dvs. protein C och protein S, är sambandet med ventromboser väl känt. Men i samband med brist på dessa faktorer, såsom även vid brist på antitrombin, har också artärtromboser beskrivits, speciellt hos unga människor [13–15]. Det är kliniskt betydelsefullt att notera att det hos patienter med trombofili förekommer ovanligt svåra och upprepade tilltäppningar i de artärer som är afficerade av ateroskleros. Resistens mot aktivt protein C (aPC-resistens), som beror på en mutation i koagulationsfaktor V (Leiden-mutation), förekommer hos upp till 60 procent av patienterna med tilltäppta kärlgraft [16]. Ocklusionerna förekom i genomsnitt fyra år efter revaskularisationen. I kontrollgruppen, där kärlgraften hölls öppna, var motsvarande siffra 24 procent. Denna incidens av aPC-resistens hos kontrollgruppen är av samma storlek som hos patienter med ventromboser.

Fosfolipidantikroppar är autoantikroppar (i huvudsak IgG- eller IgM) mot de proteiner (såsom β_2 -glykoprotein I) som attraherats till cellernas fosfolipidytter, t.ex. till endotelet. Enligt analysmetoderna kan de indelas i kardioplipinantikroppar (ELISA-metoden) eller lupusantikoagulanter. I den sistnämnda metoden hindrar fosfolipidantikropparna koagulering av plasma i provrörsförhållanden (APTT ökar), men *in vivo* har dessa antikroppar en prokoagulativ effekt. Fosfolipidantikroppar förekommer i samband med många olika autoimmuna sjukdomar, infektioner och maligniteter, samt induceras av vissa läkemedel. I en del fall, där man inte kan påvisa någon orsakande faktor, kallas fenomenet primärt fosfolipidantikroppssyndrom, till vilket hör den svåraste formen av koagulationbenägenhet hos såväl vener som artärer [8,17]. Diagnosen förutsätter fortlöpande positivitet av lupus antikoagulanter och/eller förekomst av andra fosfolipidantikroppar (kardioplipin- eller beta2-glykoprotein1-antikroppar). Fosfolipidantikroppar, speciellt lupus antikoagulant, förekommer i upp till en femtedel av patienterna med artär- eller ventromber. Det finns även allt fler bevis för att fosfolipidantikroppar också har andel i uppkomsten av ateroskleros [18]. Taylor [19] och medarbetare konstaterade i en undersökning som omfattade 234 kärlkirurgiska patienter att de som uppvisade positivt resultat på fosfolipidantikroppar hade

TABELL II. Situationer där koagulationsundersökningar är nödvändiga.

Artär- eller ventrombos vid ålder under 50 år
Upprepade ven- eller artärtilltäppningar
Både ven- och artärtrombos i anamnesen
Artär- eller ventrombos av ovanlig lokalisering
Upprepade missfall
Trombofili bland nära släktingar
Förläng APT-tiden för patienter som i bestämningsögonblicket inte har genomgått vare sig heparin- eller trombolysbehandling
Persisterande trombocytos eller trombocytopeni
Tilltäppning trots behandling med varfarin

sina kärlgraft öppna betydligt kortare tid jämfört med patienterna i kontrollgruppen (17 vs 58 veckor). Fosfolipidantikropparna stör tydligen endotelfunktionen och förhindrar därmed funktionen hos de naturliga antikoagulanterna protein C och S samt aktiverar trombocytorna. Fosfolipidantikropparnas trombofili egenskaper antas kunna förklaras med hjälp av ovannämnda mekanismer.

Betydelsen av genfel hos protrombin och ökad aktivitet hos koagulationsfaktor VIII för uppkomsten av aterotrombos är fortfarande outforskade.

För sekundärprevention hos patienter med speciellt utbredd aterotrombos i nedre extremiteten har klopidogrel påvisats vara mera effektivt än acetylsalicylsyra (ASA) [20]. Vid akut koronarsyndrom minskade en kombination av ASA och lågmolekylärt heparin (LMWH, low molecular weight heparin) antalet trombotiska komplikationer [21], och därefter har en kombination av ASA och klopidogrel visat att incidensen av trombotiska tillbud minskar med 20 procent under en i genomsnitt tre månader lång uppföljning (0–12 månader) [22]. Liknande undersökningar som denna har hittills inte gjorts med patienter som lider av perifer obstruktiv artärsjukdom. Enligt våra egna erfarenheter verkar det dock som om man, på liknande sätt som vid akut koronarsjukdom med, en kombination av ASA och/eller klopidogrel och LMWH –

oftast i en månads tid – förhindrar reokklusion av kärlen efter invasiva behandlingar även vid akut nedre extremitetsischemi. I svåra fall med upprepade tromboser, speciellt vid fosfolipidsyndrom, har dessa kombinationsbehandlingar även ordinerats *ad infinitum* [23]. Rädsla för massiva blödningar är oftast orsaken till otillräcklig antikoagulationsbehandling. Rätt vald och justerad antikoagulationsbehandling orsakar inte okontrollerbara blödningar utan skyddar mot nya tilltäppningar. I samband med invasiva behandlingar av akuta artärtromboser bör man tillämpa en VCU-liknande (Vascular Care Unit) aktiv linje när det gäller antitrombotisk behandling. För dessa patienter bör man även organisera en fortsatt specialistuppföljning av blödnings- och trombosrisken. Allt detta förutsätter en ökad satsning på behandlingen av koagulationsstörningar.

Förutom kartläggning och eliminering av de klassiska riskfaktorerna bör man också vid perifer obstruktiv artärsjukdom beakta en möjlig förekomst av nedärvda eller förvärvade koagulationsdefekter (Tabell I). Inte heller oblitererande ateroskleros i samband diabetes förklaras enbart med förekomsten av diabetes, utan även en latent trombofili kan finnas i bakgrunden. I ovannämnda fall (Tabell II) är det skäl att undersöka olika tillstånd av koagulationsbenägenhet inklusive genanalyser och bestämning av homocystein-

halten. Det samma gäller även vid andra manifestationer av ateroskleros, dvs. inom kardiologin och neurologin skall man också bedriva en aktiv diagnostik av trombofili.

ML PETRI RÄIKE
HUCS, MEDICINSKA RESULTATENHETEN,
KOAGULATIONSTÖRNINGSSENHETEN
PB 340, 00029 HNS
petri.raike@hus.fi

MKD ANDERS ALBÄCK
HUCS, KÄRLKIRURGISKA KLINIKEN
PB 340, 00029 HNS
anders.alback@hus.fi

PROFESSOR MAURI LEPÄNTALO
HUCS, KÄRLKIRURGISKA KLINIKEN
PB 340, 00029 HNS
mauri.lepantalo@hus.fi

DOCENT RIITTA LASSILA
HUCS, MEDICINSKA RESULTATENHETEN,
KOAGULATIONSTÖRNINGSSENHETEN
PB 340, 00029 HNS
riitta.lassila@hus.fi

LITTERATURFÖRTECKNING

1. I boken *Kardiologia*, red. Heikkilä J, Huikuri H, Luomanmäki K, Nieminen MS, Peuhkurinen K. *Duodecim*, 2000:465.
2. Eldrup-Jorgensen J, Flanigan DP, Brace L, et al. Hypercoagulable states and lower limb ischaemia in young adults. *J Vasc Surg* 1989; 354: 407-13.
3. Lassila R, Peltonen S, Lepäntalo M, et al. Severity of peripheral atherosclerosis is associated with fibrinogen and degradation of cross-linked fibrin. *Arterioscler Thromb* 1995; 13: 1738-42.
4. Dormandy JA, Hoare E, Colley J, Arrowsmith DE, et al. Clinical, haemodynamic, rheological, and biochemical findings in 126 patients with intermittent claudication. *Brit Med J* 1973; 4: 576-81.
5. Currie IC, Wilson YG, Scott J, et al. Homocysteine: an independent risk factor for the failure of vascular intervention. *Brit J Surg* 1996; 83: 1238-41.
6. Irvine C, Wilson YG, Currie IC, et al. Hyperhomocysteinaemia is a risk factor for vein graft stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12: 304-9.
7. Caldwell S, McCarthy M, Martin SC, et al. Hyperhomocysteinaemia, peripheral vascular disease and neointimal hyperplasia in elderly patients. *Br it J Surg* 1998; 85:709-11.
8. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-13.
9. Beattie DK, Sian M, Greenhalgh RM, Davies AH. Influence of systemic factors on pre-existing intimal hyperplasia and their effect on the outcome of infrainguinal arterial reconstruction with vein. *Brit J Surg* 1999; 86: 1441-47.
10. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81:165-76.
11. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ, et al. Vascular Dysfunction in Monkeys with Diet-induced Hyperhomocyst(e)inemia. *J Invest* 1996; 98:24-29.
12. Schnyder G, Roffi M, Pin R, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Eng J Med* 2001;345:1593-600.
13. Allaart CF, Aronson DC, Ruys T, et al. Hereditary protein S deficiency in young adults with arterial occlusive disease. *Thromb Haemostas* 1990; 64: 206-210.
14. Van Der Bom JG, Bots ML, Van Vliet HHDM, et al. Antithrombin and arteriosclerosis in the Rotterdam study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 864-67.
15. Evans SM, Britenden J, Adam DJ, Ludlam CA, et al. The prevalence and clinical significance of thrombophilia in intermittent claudication. *Brit J Surg* 1999; 86 (Supplement 1): 82-90.
16. Ouriel K, Green RM, DeWeese JA, et al. Activated protein C resistance; prevalence and implications in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1996; 23:46-51.
17. Lewine JS, Branch W, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Eng J Med* 2002;346:752-63
18. Koike T. Antiphospholipid antibodies in arterial thrombosis. *Ann Med* 2000;32 (suppl 1):27-31.
19. Taylor LM, Chitwood RW, Dalman RL, et al. Antiphospholipid antibodies in vascular surgical patients. A cross-sectional study. *Ann Surg* 1994;220:544-51.
20. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel vs. aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39
21. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-68.
22. The Clopidogrel in Unstable Angina Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001;345:494-502.
23. Frenkel EP, Bick R. Issues of thrombosis and hemorrhagic events in patients with cancer. [Journal Article. Review. Review, Tutorial] *In Vivo* 1998;12:62--8.
24. Burns PJ, Mosquera DA, Brandbury AW. Prevalence and significance of thrombophilia in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;22:98-106.