

Projektplan Kurs i Medicinsk vetenskap (delmål a5) för ST-läkare 2024.



## PROJEKTPLAN

# **Bör vi utreda fler patienter med cerebral sinustrombos avseende koagulationsdefekter?**

En retrospektiv fallstudie av patienter med diagnos  
sinustrombos

Mathilda Karlsson, ST-läkare Internmedicin  
mathilda.e.karlsson@kronoberg.se

Handledare: Henrik Siman, spec.  
Internmedicin och gastroenterologi, med Dr.

# Sammanfattning/Abstract

# Innehåll

Introduktion/bakgrund.....	3-5
Syfte.....	5-6
Studiepopulation/urval.....	6
Material och metod.....	6
Statistik.....	6-9
Etik.....	9
Tidsplan.....	9
Finansiering.....	9
Utökande av studien.....	9
Referenser.....	10-11
Bilagor.....	12-13

# Introduktion/bakgrund

Sinustrombos (ST) är en ovanlig och allvarlig orsak till stroke. Jämfört med andra typer av cerebrovasculära händelser drabbas yngre personer i större utsträckning. Mortaliteten ligger på mellan 5-10%. Årlig incidens för ST är 1-2/100000. Fördelning kvinnor:män är 3:1. Anledning till att kvinnor drabbas i större utsträckning tros vara relaterat till östrogennivåer som ökar vid graviditet, hormonbehandling och post-partum. Symptom vid insjuknandet har en stor variationsbredd, från huvudvärk till fokalneurologiska bortfall, kramper och medvetandeförlust. Diagnostisk svårighet leder ofta till fördröjd handläggning. Diagnosen bekräftas med datortomografi av hjärnans kärl i venös kontrastfas. Andra riskfaktorer är trombofili, infektion, malignitet, durala fistlar, systeminflammatoriska tillstånd, fysiologiska tillstånd såsom dehydrering, anemi, och obesitas. [8] Immobilisering och ålder är exempel på andra riskfaktorer. [10]

Venös tromboembolism (VTE) föranleder i vissa fall att en koagulationsutredning. Det finns dock ingen konsensus i vilka patienter som utreds. När andra och förvärvade riskfaktorer föreligger, tex vid hög ålder (>50år), nylig operation, immobilisering, graviditet, p-piller eller cancer, kan detta minska eventuell vinst av att koagulationsutreda, då man bedömer att trombosen uppkommit p.g.a. den föreliggande situationen. Starkare indikationer för utredning är ung ålder vid insjuknande, upprepade tromboser och anamnestisk hereditet. I vissa fall är det viktigt att ta reda på om ärftlig defekt förekommer för att kunna testa förstegradssläktingar och vid behov insätta preventiva läkemedel. [10]

Koagulationsutredning vid VTE i Kronoberg utförs av Laboratoriemedicin, Koagulationscentrum i Malmö och innefattar följande analyser:

P-antitrombin.

P-protein c.

P-protein s.

Lupus antikoagulans.

P-kardiolipinantikroppar.

Faktor V-leiden mutation (APC-resistens).

Protrombingenmutation.

Lupus antikoagulans och kardiolipinantikroppar är förvärvade koagulationsdefekter och ej ärftliga. [10]

**Prevalens i frisk befolkning** (definition: frisk = de som ännu inte insjuknat i VTE)

Prevalensen av heterozygot APC resistens är 5-15% i befolkningen (25-30% av trombospatienter – ej specificerat lokalisation av trombosen) [1].

Protein C-brist förekommer hos 0.2-0.3% av den friska befolkningen (hos 6% av personer med hereditet för trombofili och 3% hos patienter med förstagsångs DVT). Förekomst av protein S-brist uppskattas till 0.5% av den europeiska befolkningen (2-12% hos utvalda trombofila patienter). Protein S-brist, men inte protein C-brist är vanligt hos gravida. Vid behandling med waran kan dessa faktorer ej mätas på ett tillförlitligt sätt. [3]

Medfödd antitrombinbrist förekommer hos 0.02-0.17% av normalbefolkningen och ger i medfödd form en 5-50-faldigt ökad risk för venös tromboembolism. [6]

Protrombingenmutation förekommer hos 1-8% hos friska och 3-17% hos patienter med venös tromboembolism. Mutationen är vanligare i Sydeuropa, mer ovanlig i norra Europa och nästan obefintlig i Afrika och Asien. [7]

I en kohort bestående av 25 patienter i Tyskland med ST vilka screenades för trombofila riskfaktorer, var förekomsten 36% av genetiska koagulationsdefekter. I denna studien hade 74% av patienterna med koagulationsdefekt också andra samtidigt riskfaktorer. I denna studie var post-partum period och användande av oral antikonception den vanligast förekommande (68%) samtidigt riskfaktorn. [9]

Antifosfolipidantikroppar (räknas som förvärvade)

Föreligger som isolerad form: primär form.

Förekomst av lupus antikoagulans är uppskattat 2-4% i den generella/friska befolkningen, men betydligt vanligare hos patienter med SLE (15-34%), sekundär form (om den förekommer tillsammans med annan autoimmun systemsjukdom, där SLE är den vanligaste). Det är också vanligare hos kvinnor och incidensen ökar med stigande ålder. Det är en heterogen grupp av autoantikroppar IgG och IgM som angriper fosfolipid-proteiner på cellytan. [4,11]

Få studier på förekomst av antikardiolipinantikroppar (ACA) är gjorda. En screeningstudie på friska bloddonatorer från 1994 påvisade ACA IgG hos 6.5% och IgM hos 9.4% (under en 12månaders uppföljning hade ingen av de positiva personerna någon tromboembolisk händelse). [5].

Tidigare (om än småskaliga) studier av patienter med ST har visat att koagulationsdefekter i kombination förvärvade riskfaktorer (främst post-partum och oral anticonception) varit överrepresenterade jämfört med enbart koagulationsdefekt utan samtidig riskfaktor. [9] Detta kan stärka rekommendationen att utreda samtliga patienter, oberoende av förvärvade riskfaktorer.

## Syfte

- 1) Undersöka om koagulationsutredning gjorts på patienter med sinustrombos.
- 2) Undersöka om förekomst av (och antal) förvärvade riskfaktorer skiljer sig mellan de patienter som koagulationsutretts (positivt resp. negativt utfall) och de som inte utretts.

## MÅL

Tydligt specificerade riktlinjer saknas huruvida koagulationsutredning ska göras eller ej i samband med (VTE) (dit sinustrombos räknas). Accepterat är att göra koagulationsutredning på patienter <50år med tidigare VTE eller där tydlig anamnestisk hereditet föreligger [10]. Förhoppningen är att denna studie ska tydliggöra i vilken utsträckning utredning gjorts och om förekomst av riskfaktorer kan ha påverkat. Indikation för utredning är än mer vag hos patienter med riskfaktorer för trombos (men exakt definition och riktlinjer saknas).

Hypotesen är att förekomst av högre antal förvärvade riskfaktorer hos patienter med sinustrombos ledde till minskad andel som koagulationsutreddes. Dvs i gruppen som inte utreddes förelåg i högre grad förvärvade riskfaktorer. Alternativ hypotes att antal riskfaktorer var lika hos de patienter som koagulationsutreddes jämfört med de som inte utreddes.

## Studiepopulation/Urval

Samtliga patienter med radiologiskt diagnosticerad sinustrombos som insjuknat och vårdats på Lasaretten i Kronoberg mellan 1 januari 2010 och 31 december 2023. Diagnoskoder I67.6, I63.6, O22.5, O87.3.

Jag kommer gruppera patienter med sinustrombos i 3 grupper:

1. Patienter med påvisad koagulationsdefekt.
2. Patienter där koagulationsutredning utfallit negativ.
3. Patienter som inte utretts.

Jag kommer ha med information om kön, ålder och känd hereditet eller ej/okänt för respektive patient. Samtliga patienter med ST kommer inkluderas i studien. Inga patienter kommer exkluderas.

## Material och metod

Studiedesignen är en deskriptiv prevalensstudie.

Datansamling kommer ske via journalgenomgång i Cambio Cosmic. Sökning i Cambio Cosmic för aktuella diagnoskoder:

- Sinustrombos (trombos i cerebrala vener I67.6, I63.6, O22.5, O87.3).
- Koagulationsdefekt (brist på protein S – D68.5D, brist på protein C .5C, faktor V Leidenmutation – D68.5A, brist på antitrombin – D68.5B, antifosfolipidantikropssyndrom D68.6A, (förekomst av lupus antikoagulans D68.6C), samt D68.9, D68.8, D68.4, D68.2, D68.6X, D68.6W, D68.6, D68.5X, D68.5W, D68.5, D68).

Både ST och ärftliga koagulationsdefekter är ovanliga tillstånd. Jag kommer behöva göra en powerberäkning för att bedöma om tillräckligt stort antal patienter insjuknat i Växjö och Ljungby under vald tidsperiod.

I bakgrunden står listat prevalens för de vanligaste koagulationsdefekterna hos den normala befolkningen.

Information avseende förekomst av förvärvade riskfaktorer och eventuell ärftlighet tas fram via journalgenomgång.

## Statistik

Jag kommer jämföra 3 grupper.

1. Patienter med påvisad koagulationsdefekt.
2. Patienter där koagulationsutredning utfallit negativ.
3. Patienter som inte utretts.

För varje individ kommer anges man/kvinna, ålder som kvantitativ variabel, samt känd hereditet.

Jag kommer ha två utfallsvariabler

1. Genomfört koagulationsutredning (Ja/Nej) i hela materialet
2. Påvisad koagulationsdefekt (Ja/Nej) i gruppen som gjort en koagulationsutredning

Jag kommer att skapa en tabell med en rad för varje individ och en kolumn för varje variabel:

- Kirurgi och trauma
- Immobilisering
- Cancer
- Hög ålder
- Tidigare venös trombos
- Graviditet
- P-piller och HRT
- Myeloproliferativa sjukdomar

Anges som kategoriska (binära) variabler (Ja/Nej/Okänt), en kolumn för varje variabel.

Samma sak med koagulationsutredningens utfall

- P-antitrombin.
- P-protein c.
- P-protein s.
- Lupus antikoagulans.
- P-kardiolipinantikroppar.
- Faktor V-leiden mutation (APC-resistens).
- Protrombingenmutation

Anges som kategoriska (binära) variabler (Pos/Neg/Ej utredd), en kolumn för varje variabel.

Man kan sedan gå vidare med beräknade variabler, såsom en kategorisk variabel för hög ålder > 50 år, antalet positiva riskfaktorer, etc. Utfallsvariablerna Koagulationsutredd (Ja/Nej) och Koagulationsdefekt (Ja/Nej/Ej utredd) (en kolumn vardera) kan beräknas från koagulationsutredningens variabler.

Resultatet kommer presenteras i fyrfältstabeller. För att besvara den första frågeställningen huruvida man bör beställa en koagulationsutredning beroende på andra riskfaktorer, eller inte, kan följande uppställning användas:

Koagulationsdefekt	!	Positiv	!	Negativ	!
-----	!	!	!	!	!
Antal riskfaktorer	!	!	!	!	!
=====+=====+=====+					
Inga andra riskfaktorer	!	a	!	b	!
-----	+	-----	+	-----	+
En eller flera riskfaktorer	!	c	!	d	!
-----	+	-----	+	-----	+

där a, b, c, d är antalet fall i respektive grupp, icke utredda patienter uteslutna.

Med en Chi-2 analys kan man ta reda på om antalet riskfaktorer signifikant skiljer sig åt mellan de med och de utan koagulationsdefekt.

Andra grupper kan jämföras för att bättre avspegla den kliniska situationen när man ska ta ställning till en koagulationsutredning, man kan t.ex. jämföra '0-2 riskfaktorer' gentemot '3 eller flera riskfaktorer', eller 'ärfthighet och ingen riskfaktor' gentemot 'ingen ärfthighet och en eller flera riskfaktorer', detta för att se om det finns något scenario som leder till en signifikant skillnad.

För att besvara den andra frågeställningen om vi nu beställer koagulationsutredning när vi bör göra detta, eller inte, kan nedanstående uppställning användas:

Koagulationsutredd	!	Ja	!	Nej	!
-----	!	!	!	!	!
Antal riskfaktorer	!	!	!	!	!
=====+=====+=====+					
Inga andra riskfaktorer	!	a	!	b	!
-----	+	-----	+	-----	+
En eller flera riskfaktorer	!	c	!	d	!
-----	+	-----	+	-----	+

där a, b, c, d är antalet fall i respektive grupp.

Man kan sedan testa olika scenario för att se om någon kombination ger signifikanta resultat.

När data är insamlat och strukturerat i tabellform kommer tid bokas med statistiker för att gå igenom lämpliga testuppställningar liknande de som exemplifieras ovan och val statistisk metod/program.

## **Etik**

Eftersom jag ska gå in och granska journaler kommer jag söka ett diarienummer samt kontakta verksamhetschefen för godkännande att gå in i patientjournalen.

Självgranskningsblankett v.g. se Bilaga (1).

## **Tidsplan**

10 veckor.

## **Finansiering**

Ingen. Obligatoriskt moment i ST-utbildningen. Utförs på ordinarie arbetstid. Enbart data ska tas fram från redan befintlig journalinformation som bearbetas. Inga nya prover eller underökningar kommer att utföras inom ramen för detta projekt.

## **Utökande av studien**

Det är möjligt att vidga studien till att inkludera patienter från intilliggande regioner, efter godkännande av ansvariga verksamhetschefer.

Jag har även kontaktat Socialstyrelsen och fått bekräftat att det går att söka upp patienter med specifika diagnoskoder. Detta skulle vara ett alternativ för att utvidga till nationell nivå.

# Referenser

- [1] Hellgren M., Baghaei F., Olsson A., Koagulationsutredning [Internet], Göteborg, Internetmedicin, [granskad 2022-06-27] Hämtad från:  
<https://www.internetmedicin.se/hematologi/koagulationsutredning>
- [2] E.M. Wysokinska, W. E. Wysokinski, R. D. Brown, K. Karnicki, I. Gosk-Beirska Grill, et al. Thrombophilia differences in cerebral venous sinus and lower extremity deep venous thrombosis, *NEUROLOGY*, february 19 2008, s677-633, PubMed PMID: 18285537.
- [3] E. Wypasek, A. Undas, Protein C and protein S deficiency - practical diagnostic issues, *Adv Clin Exp Med*. 2013 Jul-Aug;22(4):459-467, PMID: 23986205.
- [4] Rasool ZS, Tiwari V. Biochemistry, Lupus Anticoagulant. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544357/>
- [5] Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost*. 1994 Aug;72(2):209-13. PMID: 7831653.
- [6] Tagkalou O., Antitrombin [Internet], Kalmar, Internetmedicin, [granskad 2022-11-28] Hämtad från: <https://www.internetmedicin.se/klinisk-kemi/antitrombin>
- [7] Jadaon MM. Epidemiology of Prothrombin G20210A Mutation in the Mediterranean Region. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011054. doi: 10.4084/MJHID.2011.054. Epub 2011 Nov 28. PMID: 22220251; PMCID: PMC3248331.
- [8] Lindgren E., Tatlisumak T., Jood K., Sinustrombos [Internet], Göteborg, Internetmedicin, [granskad 2023-04-21] Hämtad från: <https://www.internetmedicin.se/neurologi/sinustrombos-cerebral-ventrombos>
- [9] Stolz, E., Kemkes-Matthes, B., Pötsch, B., Hahn, M., Kraus, J., Wirbartz, A. and Kaps, M. (2000), Screening for thrombophilic risk factors among 25 German patients with cerebral venous thrombosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 102: 31-36.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-0404.2000.102001031.x>
- [10] Venös tromboembolism – Rekommendationer för Södra sjukvårdsregionen [Internet] Region Skåne, Kronoberg, Halland, Blekinge, [uppdaterad 2020-12-11] s68-71, Hämtad från  
<https://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/regionala-varldprogram---fillistning/venos-tromboembolism.pdf>

[11] Svenungsson E., Bruzelius M., Antovic A, Antofosfolipidsyndrom [Internet], Stockholm, Internetmedicin, [granskad 2023-03-31] Hämtad från <https://www.internetmedicin.se/klinisk-immunologi-och-transfusionsmedicin/antifosfolipidsyndrom>

Bilagor

Bilaga (1) - Etikprövning

		Ja	Nej
1.	Avser projektet att behandla känsliga personuppgifter enligt Integritetsskyddsmyndigheten, IMY, såsom etniskt ursprung, politiska åsikter, religiös övertygelse, hälsa, sexuell läggning osv?		x
2.	Kan projektet innebära smärta eller annat obehag för deltagaren/forskningspersonen?		x
3.	Innebär projektet ett fysiskt ingrepp på deltagarna (även sådant som inte avviker från rutinerna men som är ett led i projektet)?		
4.	Är syftet med projektet att fysiskt eller psykiskt påverka deltagarna eller innebär projektet en uppenbar risk för sådan påverkan?		x
5.	Används biologiska material som kan härledas till en levande eller avliden människa (t.ex. blodprov)?		x
6.	Kan deltagarens frivillighet ifrågasättas (t.ex. utsatta grupper såsom barn, person med demens-sjukdom eller psykisk funktionsnedsättning, personer i uppenbar beroendeställning såsom patienter eller studenter som är direkt beroende av forskaren/datainsamlaren)?		x
7.	Avses vetenskaplig publicering såsom vid konferens eller i vetenskaplig tidskrift efter projektets genomförande?		x
8.	Kommer personregister upprättas (där data kan kopplas till fysisk person) och anmälas till registeransvarig person (GDPR-ansvarig)?	x	
9.	Är syftet och metoden väl avvägt gällande risk-nytta samt anpassat till nivån på projektet?	x	
10.	Har projektet, i den skriftliga informationen, beskrivits så att deltagarna förstår dess syfte och upplägg (inklusive vad som krävs av den enskilde, t.ex. antal besök, projektlängd) och på så sätt att alla detaljer som kan påverka beslut om medverkan klart framgår? (För projekt med deltagare under 15 år krävs vårdnadshavares godkännande – bägge vårdnadshavarna vid gemensam vårdnad)		x
11.	Är deltagandet i projektet frivilligt och framgår detta tydligt i den skriftliga informationen till forskningsperson? Framgår det tydligt att deltagare när som helst och utan angivande skäl kan avbryta deltagandet utan att detta påverkar forskningspersonens framtida vård eller behandling?		x
12.	Finns det resurser för genomförandet av projektet?	x	

Ovanstående frågor har noga övervägts och besvarats

Datum 2024-03-07

.....

Bilaga (2) tabell hämtad från [10]

Tabell 1. Ärftliga och förvärvade riskfaktorer för VTE

### **1. Ärftliga**

#### **Vanliga 10-35 % hos oselekerade patienter med venös trombos**

APC-resistens/ Faktor V Leiden mutationen

PT mutation G20210A

#### **Ovanliga 1-3 % hos oselekerade patienter med venös trombos**

Antitrombin-brist

Protein C-brist

Protein S-brist

#### **Mycket ovanliga <1 % hos oselekerade patienter med venös trombos**

Fibrinogendefekter

### **2. Troligen ärftliga**

Ökade nivåer av Faktor VIII, faktor XI eller fibrinogen\*

### **3. Förvärvade**

Kirurgi och trauma

Immobilisering

Cancer

Hög ålder

Tidigare venös trombos

Graviditet

P-piller och HRT

Myeloproliferativa sjukdomar

Antifosfolipidantikroppar (lupusantikoagulans/antikardiolipinantikroppar)

\* Faktor VIII och fibrinogen kan öka som en del i den akuta fasreaktionen

