

DSTHForum

Medlemsblad for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase



Indhold

Nyhedsbrev

- Formanden skriver

Arrangementer

- DSTH's årsmøde 2001
- Workshop:
Clinical Epidemiology

Oversigtsartikel

- Fisk eller fiskeolie efter akut myokardieinfarkt?

Rejsebreve

- Hvor svært kan det være?
- Tromboseprofylakse

Abstracts

- Kursus i trombose og hæmostase
- DSTH's forskerseminar



www.dsth.dk

Formand:

Lars Hvilsted Rasmussen
Aalborg Sygehus Syd, Kardiologisk afdeling S
Hobrovej, 9000 Aalborg
E-mail : lhr@dadlnet.dk

Næstformand:

Jørn Dalsgaard Nielsen
Amtssygehuset i Gentofte,
Koagulationslaboratoriet
Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup
E-mail: jdn@dadlnet.dk

Sekretær:

Morten Schnack Rasmussen
H:S Hvidovre Hospital
Kirurgisk Gastroenterologisk afdeling
Kettegårds Alle 30, 2650 Hvidovre
E-mail: msr@dadlnet.dk

Kasserer:

Andrea Landorph
H:S Hvidovre Hospital, Klinik for reumatologi
Kettegårds Alle 30, 2650 Hvidovre
E-mail: andrea@dadlnet.dk

Øvrige bestyrelse:

Torben B Larsen
Koagulationslaboratoriet
Aalborg Sygehus Syd, Klinisk Biokemisk afdeling
Hobrovej, 9000 Aalborg
E-mail: tblarsen@dadlnet.dk

Erling Falk

Koronar-Patologisk Forskningsenhed,
B-Forskning, Skejby Sygehus
Brendstrupgårdsvej 8200 Århus N
E-mail:skejef@aau.dk

Jørgen Gram

Klinisk Biokemisk afd., Centralsygehuset Esbjerg
Østergade 80, 6700 Esbjerg
E-mail: jgr@ribeamt.dk

Suppleant:

Søren Paaske Johnsen
Århus Universitet
Institut for Epidemiologi og Socialmedicin
Vennelyst Boulevard, 8000 Århus C
E-mail: spj@soci.au.dk

Nyhedsbrevet – nr. 2/2001

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH).
Grundlagt 1993.
Nyhedsbrevet udgives af Dansk Selskab for Trombose og
Hæmostase. Bladet udkommer fem gange årligt.

Forretningsudvalg

Lars Hvilsted Rasmussen
Torben B. Larsen
Morten S. Rasmussen

Udvalg

Kursusudvalg

Lars Hvilsted Rasmussen
Jørn Dalsgaard Nielsen
Erling Falk
Jørgen Gram

PR/Sponsorudvalg

Lars Hvilsted Rasmussen
Jørn Dalsgaard Nielsen
Morten S. Rasmussen

WEB-udvalg

Torben B. Larsen
Jørn Dalsgaard Nielsen
Lars Hvilsted Rasmussen

Juridisk udvalg

Erling Falk
Jørgen Gram

Sekretariat

DSTH
c/o Torben B Larsen
Åkrogs Strandvej 15a
8240 Risskov

Telefon: (+45) 38 60 16 69
Telefax: (+45) 38 81 06 81
E-mail: dsth@dsth.dk
Homepage: www.dsth.dk
SE-nummer: 2580 1504

Nyhedsbrevets redaktion
Bestyrelsen**Webmaster**

Torben Bjerregaard Larsen

Videnskabelig redaktør

Hans Kræmmer Nielsen

Fra Sekretariatet

Et STORT hjertesuk fra sekretariatet:
HUSK at meddele flytning til sekretariatet. Det kan ske med blanket her i bladet
eller on-line på www.dsth.dk under sektionen for indmeldelse.

Venlig hilsen Morten S. Rasmussen

Se også praktiske informationer side 34.

Kære medlemmer

Sommeren står for døren. Det har været et travlt halvår for DSTH siden generalforsamlingen. I den forløbne periode har DSTH gennemført det traditionsrige to dages internat; Kursus i Trombose og Hæmostase, med over 50 deltagere, samt det ligeledes traditionsrige DSTH's forskerseminar. Begge møder blev afholdt på det smukke gamle kursted Vejlefyordcenteret, der er DSTH's foretrukne kursussted. Der har været god tilslutning til begge møderne og særdeles positive tilbagemeldinger fra mange af deltagerne. DSTH's årsmøde afholdes som det 5. Brædstrupsymposium den 18. maj 2001. Årsmødet har et omfattende fagligt program der skal forsøge at belyse status inden for trombose og hæmostase år 2001. Årets internationale foredragsholder er Professor, med. dr. Sam Schulman, Coagulation Unit, Karolinska Hospital, Sverige, der vil belyse det meget interessante område: "Har antikoagulantia en anti-neoplastisk virkning?". Et andet meget interessant emne der vil blive berørt på mødet, er Atrieflimren, multiinfarktsyndrom og demens - skal alle have langtids-AK-behandling? Dette sker ved et indlæg af professor, overlæge, dr. med. Egon Toft, Kardiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus.

DSTH's medlemsblad, Nyhedsbrevet har skiftet udseende, og vi håber det nye layout er faldet i medlemmernes smag. Fra og med dette nummer skifter medlemsbladet også navn. Det nye navn er fremkommet som resultat af den udskrevne navnekonkurrence. Bladets nye navn er "DSTH Forum - Medlemsblad for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase". Jeg vil gerne takke de mange medlemmer der har indsendt gode og konstruktive forslag. Det har været et svært valg, men bestyrelsen er enig og tilfreds med de det nye navn, som jeg håber bliver godt modtaget blandt medlemmer og annoncører. Inden for nærmeste fremtid vil DSTH som supplement til det trykte medlemsblad udgive et elektronisk nyhedsbrev som alle medlemmer frit kan tilmelde sig og få tilsendt per E-mail. Dette elektroniske nyhedsbrev får navnet: "Fax Trombo-

tica - Elektronisk nyhedsbrev for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase. Navnet var blandt de andre gode forslag der blev indsendt fra medlemmerne.

Den faglige udvikling på tromboseområdet går meget hurtig. Det kan være en meget vanskelig opgave for den klinisk arbejdende læge at orientere sig inden for den stadig stigende mængde viden på tromboseområdet, og at vurdere de kliniske konsekvenser af de forskellige studier. I erkendelse heraf er der nationalt og internationalt udarbejdet konsensus- og klaringsrapporter i forskellige videnskabelige selskabers regi. Disse rapporter skal støtte den klinisk arbejdende læge i beslutningsprocessen med valg af korrekt strategi for undersøgelse og behandling. For at styrke den evidensbaserede anvendelse af vitamin K antagonist (VKA) behandling og lette den klinisk arbejdende læges ordination af VKA, har en ekspertgruppe under DSTH udarbejdet en klaringsrapport om "Praktiske aspekter ved peroral antikoagulationsbehandling." Rapporten forventes publiceret i Ugeskrift for Læger inden for få uger.

I løbet af efteråret afholder DSTH Kursus i Praktiske antitrombotisk behandling samt et nyt kursus i Forskningsmetodologi for forskningssygeplejersker. Begge dele vil blive annonceret i DSTH's medlemsblad samt på DSTH's nye flotte hjemmeside, der løbende opdateres. Jeg vil derfor opfordre medlemmerne til at holde øje med www.dsth.dk.

God sommer til jer alle

Lars Hvilsted Rasmussen



5. Brædstrupsymposium

Tromboemboliske problemområder 2001 DIC, cancer, graviditet, katetertrombolyse. Antitrombotiske behandlingsstrategier Langtidsbehandling ved vens og arteriel tromboemboli Hotel Pejsegrden, Fredag den 18.maj kl. 14.00, 2001

Program:

14.00: Vand og Sandwich

14.30: Mødet åbnes

Lars Hvilsted Rasmussen, formand for DSTH og Hans Kræmmer Nielsen

Velkomsttale:

Vagn Vejen Petersen, Næstformand for Sundhedsudvalget for Vejle Amt.

Introduktion:

Kristian Thygesen, Member of The European Board of Accreditation of Cardiology (EBAC) og Formand for Det Kardiovaskulære Forskningscenter ved Århus Universitet.

I – Tromboemboliske problemområder 2001

Chairmen: Jørgen Jespersen, professor, overlæge, dr.med. Klinisk-biokemisk afd. Esbjerg Sygehus, Syddansk Universitet
Jørn Dalsgaard Nielsen, overlæge, Koagulationslaboratoriet og trombosecentret, Amtssygehuset i Gentofte.

15.00: Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC)

DIC hos den septiske patient – Profylakse, diagnostik og antitrombotisk behandling

Jørn Dalsgaard Nielsen, overlæge, Koagulationslaboratoriet og Trombosecentret, Amtssygehuset i Gentofte.

15.35: Graviditet og Trombose - Hvem skal have profylakse og hvordan.

Søren Risom, overlæge, dr.med. Klinisk-biokemisk afdeling, Odense Universitetshospital.

16.00: Regional trombolyse ved dyb venøs trombose

Niels Bækgaard, overlæge, Karkirurgisk afdeling, Amtssygehuset i Gentofte

Maja Jørgensen, overlæge, Koagulationslaboratoriet og trombosecentret, Amtssygehuset i Gentofte.

16.30: Antitrombotisk behandling efter akutte kardiovaskulære tilfælde –

Nye resultater og fremtidsvisioner.

Steen Elkjær Husted Adm.overlæge, dr.med. Kardiologisk afd. Århus Amtssygehus

Lars Hvilsted Rasmussen, Adm.overlæge, Ph.D. Kardiologisk afd. Aalborg Sygehus.

17.10: Pause

II – Langtids antitrombotisk profylakse

Chairmen: Steen Elkjær Husted, Adm.overlæge, dr.med. Kardiologisk afd. Århus Amtssygehus
Lars Hvilsted Rasmussen, Adm.overlæge, Ph.D. Kardiologisk afd. Aalborg Sygehus.

17.40: Atrieflimren, multiinfarktsyndrom og demens.

Skal alle have langtids-AK-behandling?

Egon Toft, professor, overlæge, dr.med., Kardiologisk afd. Aalborg Sygehus.

18.10: Venøs tromboseprofylakse til medicinske patienter

Hans Kræmmer Nielsen

18.25: Har antikoagulantia en antineoplastisk virkning?

Sam Schulman, professor, med.dr. Coagulation Unit, Karolinska Hospital, Sverige.

18.55: Dyb venøs trombose og Lungeemboli.

Hvorlænge skal der gives antikoagulansbehandling?

Sam Schulman, professor, med.dr. Coagulation Unit, Karolinska Hospital, Sverige.

19.25: Paneldiskussion

Alle

19.50: Afslutning

Lars Hvilsted Rasmussen og Hans Kræmmer Nielsen

Coelestem adspicit lucem – Spektakulære og coloristiske kontemplationer

Jens Flensted Lassen, 1.reservelæge, Ph.D. Kardiologisk afdeling B, Skejby sygehus

Leif Thuesen, overlæge, dr.med. Kardiologisk afdeling B, Skejby sygehus.

Festmiddag

Der er udsendt individuel indbydelse til mere end 1500 personer.

Tilmelding er nødvendig hvis deltagelse ønskes, af hensyn til det sociale arrangement (dsth@dsth.dk).

Fisk eller fiskeolie efter akut myokardieinfarkt?

Erik Berg Schmidt

Overlæge dr.med. Medicinsk Afdeling Hjørring/Brønderslev Sygehus

Steen Dalby Kristensen

Adm. Overlæge dr.med. Kardiologisk Afdeling B, Skejby Sygehus, Aarhus Universitetshospital

Fisk og fiskeoliekoncentrater indeholder n-3 polyumættede fedtsyrer (PUFA), især eicosapentaensyre (EPA) og docosahexaensyre (DHA). n-3 PUFA kan også fås fra planter (dog ikke EPA og DHA), men alpha-linolensyre og andre plantederiverede n-3 PUFA vil ikke blive yderligere omtalt. I denne artikel vil vi kort opridse baggrunden for at anbefale indtagelse af n-3 PUFA efter akut myokardieinfarkt (AMI). For mere detaljerede oversigtsarbejder om effekten af marine n-3 PUFA henvises læseren til (1-4)

Historisk baggrund:

Lægerne H.O.Bang og J.Dyerberg fra klinisk-kemisk afdeling, Aalborg Sygehus foretog fra 1970-82 i alt 6 ekspeditioner til Grønland. Bang og Dyerberg kunne bekræfte kasuistiske rapporter om en påfaldende lav dødelighed af hjertesygdom hos grønlandske fangere og fandt, at de grønlandske fangere havde en antiaterogen lipidprofil med lavere serum total- og LDL-kolesterol, lavere triglycerid og en tendens til et højere HDL-kolesterol end en alders- og kønsmatched dansk kontrolgruppe (5). Dette tilskrev Bang og Dyerberg de grønlandske fangeres - set med danske øjne - særegne kost baseret på havføde (især sæl og hval) og et gennemsnitligt indtag på 10-14 g/dag af n-3 PUFA (gennemsnitsdanske indtag af EPA + DHA er til sammenligning i dag ca. 0.2 g/døgn). Parallelt hermed påviste de et meget højt indhold af EPA og DHA indbygget i grønslændernes fedtsyrer. Senere fandt Dyerberg & Bang at eskimoerne havde en markant nedsat aggregation af trombocytter og

en forlænget blødningstid som udtryk for en antitrombotisk påvirkning af karvægs-trombocyt interaktionen (6). Understøttet af egne eksperimentelle fund, der blandt andet viste at EPA førte til produktion af inaktivt Tromboxan A₃ i trombocytter på bekostning af det stærkt proaggregatoriske og vasokonstriktive Tromboxan A₂ dannet med udgangspunkt i de mere almindeligt forekommende "vestlige" n-6 PUFA, fremsatte Dyerberg et al. den hypotese at EPA havde anti-trombotisk og antiaterosklerotisk effekt (7-8).

I 1980 blev der publiceret en anden dansk undersøgelse, der viste at Grønlandske eskimoer havde et sygdomsmønster der afveg betydeligt fra hvad man så i den vestlige verden, blandt andet en yderst lav forekomst af AMI (9).

Undersøgelserne på Grønland har dannet baggrund for en lang række undersøgelser der har sigtet på at afdække om en øget indtagelse af n-3 PUFA fra fisk kan mindske risikoen for at udvikle iskæmisk hjertesygdom (IHS) og bedre prognosen efter AMI.

De næste milepæle

I 1985 blev der i det samme nummer af New England Journal of Medicine publiceret 3 arbejder, der alle har fået en væsentlig betydning for n-3 PUFAs mulige rolle i forebyggelse af IHS. Kromhout et al (10) viste således i en epidemiologisk undersøgelse, at risikoen for død af IHS var reduceret blandt hollændere, der spiste blot en lille smule fisk sammenholdt med ikke-fiskespisere; Phillipson et al. (11) fandt at n-3 fedtsyrer meget markant kunne nedsætte

blodets indhold af triglycerider hos personer med svær hypertriglyceridæmi, mens Lee et al. (12) viste at n-3 PUFA kunne modulere leukocytters aktivitet i antiinflammatorisk retning. Den første store kliniske undersøgelse af post-AMI patienter blev publiceret i 1989, hvor Burr et al. (13) i det britiske Diet and Reinfarction Trial (DART) viste at patienter der spiste fed fisk 2 gange ugentlig (formentlig svarende til knapt 1g n-3 PUFA/dag) havde en ca 30% mortalitetsreduktion efter 2 års intervention. Endelig blev det italienske multicenterstudie GISSI-Prevenzione publiceret i august 1999 og her fandt man en mortalitetsreduktion på 15-20% hos post-AMI patienter der fik en fiskeolie-kapsel dagligt i 3.5 år (14).

Hvorfra fås marine n-3 PUFA

n-3 langkædede PUFA (synonymt med omega-3 fedtsyrer eller fiskeolier) forekommer naturligt i fisk. Indholdet i fede fisk (fx sild, makrel og laks) er 2-5 g n-3 PUFA per 100 g fisk, mens magre fisk (fx torsk og rødspætte) indeholder ca 0.2 g n-3 PUFA per 100 g fisk. n-3 PUFA kan i koncentreret form fås blandt andet i torskelevertran og i fiskeolie-kapsler og i små mængder være tilsat eksempelvis brød.

Epidemiologi:

Observationerne fra Grønland og efterfølgende fra Holland har fået andre forskere til at undersøge om fiskekonsum nedsætter risikoen for IHS. Resultaterne har hyppigt været gunstige, men ikke entydige. Ved en gennemgang af litteraturen konkluderede Marckmann & Grønbæk (15) at indtagelse af 40-60 g fisk per dag var associeret til en betydelig nedsat risiko for IHS i populationer med høj risiko for IHS. I en finsk undersøgelse publiceret i efteråret 2000 undersøgtes risikoen for IHS under 10 års opfølgning af hjerteriske midaldren-

de mænd (16). Risikoen for akutte koronare begivenheder var 44% lavere hos personer med den højeste kvintil af serums indhold af n-3 PUFA sammenholdt med personer i den laveste kvintil.

Dyreeksperimentelle studier:

Effekten af n-3 PUFA på forekomsten af aterosklerose og/eller trombose er undersøgt i mere end 30 dyrestudier. I hovedparten af studierne har n-3 PUFA haft en gunstig effekt (1,17).

Effekt af n-3 PUFA på risikofaktorer for IHS:

Der er foretaget en lang række undersøgelser af effekten af n-3 PUFA på kendte og mistænkte risikofaktorer for IHS. Undersøgelserne er typisk foretaget med et kosttilskud med n-3 PUFA i form af fiskeolie-kapsler og sjældnere via et øget fiskekonsum. Mange undersøgelser har anvendt doser af n-3 PUFA på 2-5 g dagligt og i disse doser har n-3 PUFA ingen væsentlig effekt på blodets indhold af LDL- og HDL-kolesterol, men sænker triglycerideindholdet, hæmmer leukocytters og trombocytters reaktivitet og reducerer blodtrykket med 2-4 mm Hg hos hypertensive (1). Der er beskudte holdepunkter for at n-3 PUFA har en gunstig effekt på endotelfunktionen, mens der ikke er sikre holdepunkter for gunstige effekter på øvrige risikofaktorer for IHS (18). De biokemiske effekter er mere udtalte ved højere doser (> 5g/dag) af n-3 PUFA, der imidlertid sjældent er klinisk relevante, og det er værd at bemærke at et dagligt indtag af n-3 PUFA under 0.5-1 g (de doser der har været indtaget i de fleste epidemiologiske studier og i DART og GISSI-Prevenzione) ikke har sikre påviste effekter på risikofaktorer for IHS (1,4).

Der er tiltagende evidens for en antiarytmisk effekt af n-3 PUFA (18,19). J.H.Christensen et al. har således i en række studier fundet at marine n-3 PUFA øger hjertefrekvensvariabiliteten hos patienter

ter med dokumenteret eller høj risiko for IHS (20-23). Denne effekt regnes i dag for at være af stor betydning for n-3 PUFAs gunstige effekt på død efter AMI.

Studier med kliniske endepunkter:

Primær prevention: Der findes ikke - og vil næppe nogen sinde komme - randomiserede studier af effekten af n-3 PUFA på risikoen for IHS hos hjerteske personer.

Sekundær prevention efter AMI: I DART blev 2033 mænd randomiseret til at spise fed fisk 2 gange ugentlig (alternativt fiskeoliekapsler, der blev anvendt af 20%) eller fik sædvanlige kostråd (13). Der var en signifikant reduktion af total og kardial død (30% relativ risikoreduktion, 3.5% absolut risikoreduktion), men ingen effekt på non-fatalt AMI efter 2 års observation.

I Gissi-Prevenzione (14) blev 11.324 patienter randomiseret til en fiskeoliekapsel daglig (Omacor indeholdende 0.85 g n-3 PUFA), 300 IE vitamin E, kombinationen af n-3 PUFA og vitamin E eller intet kosttilskud i 3.5 år. Der var en signifikant mortalitetsreduktion (relativ risikoreduktion 15-20%, absolut risikoreduktion 2.3%), ingen effekt på reinfarkthypighed, men en 45% signifikant relativ reduktion af pludselig hjertedød hos gruppen der fik n-3 PUFA.

I et studie fra Indien blev 404 patienter indlagt til observation for AMI randomiseret til et dagligt kosttilskud med enten 1.8 g EPA + DHA, 2.8 g alpha-linolensyre (plantederiveret n-3 PUFA) eller placebo i et år (24). Gruppen der fik fiskeolie havde 25% færre "hjerteevents" ($p < 0.05$) og en non-signifikant tendens til færre non-fatale AMI, færre tilfælde af hjertedød og pludselig død end placebogruppen.

Sekundær prevention efter revaskularisering: I et

norsk studie (25) blev 610 patienter efter koronar bypass operation randomiseret til et kosttilskud med 3.5 g n-3 PUFA/dag eller placebo i 1 år. Der var en signifikant reduktion af angiografisk tillukning af venøse (men ikke arterielle) grafts hos gruppen der fik n-3 PUFA (25,26).

Mindre initiale studier viste at n-3 PUFA reducerede incidensen af restenose efter perkutan transluminal angioplastik, men 3 store studier, designet til at dokumentere denne effekt, faldt alle negativt ud (4,26). Der foreligger ikke publicerede studier af en eventuel effekt af n-3 PUFA hos patienter der har fået indsat stents.

I et tysk studie af 223 patienter med angiografisk påvist koronararteriosklerose var der en grænsesignifikant regression af de koronararteriografiske fund efter et dagligt kosttilskud på 2 g n-3 PUFA i 2 år (27), mens et mindre amerikansk studie ikke kunne bekræfte dette fund (28).

Bivirkninger og risici

Forurening af fisk er tidvis fremme i medierne som en relativ hindring for indtagelse af store mængder af fisk, men regnes sædvanligvis ikke for noget problem. Fiskeoliekapsler af god kvalitet er rensede for pesticider og tungmetaller. Anvendes der tor skelevertran bør denne opbevares i køleskab og forbruges relativt hurtigt af hensyn til risiko for harskning (oxidation) af fedtsyrerne (1).

Konklusion

Indtagelse af ca 1 g n-3 PUFA fra fisk per dag synes at reducere mortaliteten efter AMI, måske især risikoen for pludselig hjertedød. Det anbefales patienter med tidligere AMI at spise fisk i en mængde svarende hertil og såfremt dette ikke kan gennemføres, da indtage en tilsvarende mængde n-3 PUFA fra fiskeoliekapsler (svarende til 1-2 kapsler per dag afhængig af præparat).



Referencer

1. Schmidt EB. n-3 fatty acids and the risk of coronary heart disease. *Dan Med Bull* 1997; 44: 1-22 (Disp).
2. Connor SL, Connor WE. Are fish oils beneficial in the prevention and treatment of coronary artery disease? *Am J Clin Nutr* 1997; 66 (suppl): 1020S-31S.
3. Angerer P, von Schacky C. n-3 polyunsaturated fatty acids and the cardiovascular system. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 57-63.
4. Schmidt EB, Skou HA, Christensen JH, Dyerberg J. n-3 fatty acids from fish and coronary artery disease: implications for public health. *Public Health Nutr* 2000; 3: 91-8.
5. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet* 1971; i: 1143-6.
6. Dyerberg J, Bang HO. Hemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979; ii: 433-5.
7. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane J. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978; ii: 117-9.
8. Dyerberg J, Bang HO. A hypothesis on the development of acute myocardial infarction in Greenlanders. *Scand J Clin Invest* 1982; 42 (suppl 161): 7-13.
9. Kromann N, Green A. Epidemiologic studies in the Upernavik district, Greenland: incidence of some chronic diseases 1950-74. *Acta Med Scand* 1980; 208: 401-6.
10. Kromhout D, Bosschieter EB, Coulander CDL. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-9.
11. Phillipson BE, Rothcock DW, Connor WE, Harris WS, Illingworth DR. Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 1985; 312: 1210-6.
12. Lee TH, Hoover RL, Williams JD et al. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 1985; 312: 1217-24.
13. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; ii: 757-61.
14. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
15. Marckmann P, Grønbaek M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 585-90.
16. Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssönen K, Lakka TA, Salonen JT. Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events. *Circulation* 2000; 102: 2677-9.
17. Soei LK, Lamers JMJ, Sassen LMA, et al. Fish oil: A modulator of experimental atherosclerosis in animals. In: Kristensen SD, Schmidt EB, De Caterina R, Endres S, eds. *n-3 fatty acids: Prevention and treatment of vascular disease*. Bi & Gi Publishers, Springer Verlag 1995; 55-75.
18. Schmidt EB, Christensen JH. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 109-15.
19. Christensen JH, Schmidt EB. The effect of n-3 fatty acids on autonomic cardiac regulation. *Lipids* (in press).
20. Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. *BMJ* 1996; 312: 677-8.
21. Christensen JH, Korup E, Aarøe J et al. Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1670-3.
22. Christensen JH, Aarøe J, Knudsen N et al. Heart rate variability and n-3 fatty acids in patients with chronic renal failure - a pilot study. *Clin Nephrol* 1998; 49: 102-6.
23. Christensen JH, Skou HA, Fog L et al. Marine n-3 fatty acids, wine intake, and heart rate variability in patients referred for coronary angiography. *Circulation* 2001; 103: 651-7.
24. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: The Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 485-91.
25. Eritsland J, Arnesen H, Grønseth K, Fjeld NB, Abdelnoor M. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996; 77: 31-36.
26. Arnesen H. The use of omega-3 fatty acids in revascularisation procedures. *Lipids* (in press).
27. von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 554-62.
28. Sacks FM, Stone PH, Gibson M, Silverman DI, Rosner B, Pasternak RC. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1492-8.



Trombose og hæmostase – hvor svært kan det være?

stud. med. Erik C. L. Grove
Hjertemedicinsk forskningsafd., Skejby Sygehus

Det smukt beliggende Vejle fjordcenter dannede d. 1. og 2. marts 2001 rammen om et succesrigt kursus arrangeret i samarbejde mellem DSTH og DSKB. Kurset havde til formål at give deltagerne en bred indføring i mekanismerne bag trombose-dannelsen og det hæmostatiske systems funktion og patofysiologi samt en gennemgang af de biologiske principper, der ligger til grund for de i et koagulationslaboratorium anvendte metoder. Takket være et kompetent panel af erfarne undervisere lykkedes dette til fulde.

DSTH's formand adm. overlæge, Ph.D Lars Hvilsted Rasmussen styrede på forbilledlig vis begivenhedernes gang, og sikrede med sit lærende vækkeur, at undviserne holdt tidsplanen.

Overlæge Hans Kræmmer Nielsen indledte rækken af forelæsninger med en beskrivelse af de kardiovaskulære sygdommes epidemiologi og fik dermed fastslået det store omfang disse sygdomme har i Danmark og de øvrige EU lande. Risikofaktorerne for aterosklerotiske tilstande blev gennemgået, og cost/effectiveness af forskellige præventive tiltag ridset op. Blandt disse blev især det gavnlige i daglig alkoholindtagelse fremhævet...

Professor, dr. med Jørgen Jespersen førte kursdeltagerne gennem koagulationssystemets komplekse fysiologi. Foredraget blev indledt med en illustration af den hæmostatiske balance, som beskrevet af Astrup, og herefter blev samspillet mellem trombocytter, endothelceller, koagulation og fibrinolyse gennemgået på fin pædagogisk vis. Deltagerne fik hermed et solidt skelet, hvor på kursets øvrige emner kunne påhæftes.

Overlæge, dr. med. Jørgen Ingerslev beskrev

den primære og sekundære hæmostase med vægt på trombocytternes rolle, hvorefter tilstanden med øget blødningstilstand blev gennemgået. Ved udredning af disse patienter anvendes primært trombocytaltal, APTT, PT, og P-fibrinogen, men ingen af disse parametre er i stand til at identificere patienter med mangel på von Willebrand faktor, der er den mest prævalente arvelige koagulationsdefekt.

Overlæge, dr. med. Søren Risom Kristensen definerede trombofili som en erhvervet eller nedarvet biokemisk disposition, der øger risikoen for trombedannelse. Risikofaktorer blev gennemgået, og et forslag til et udredningsprogram fremlagt.

1. reservelæge Bent Lind beskrev hæmostasens molekylære biologi. Bestemmelse af cDNA nukleotidsekvenser har medvirket til identifikation af hæmostaseproteinernes gener og aminosyresekvens, hvilket i høj grad har bidraget til forståelsen af proteinernes struktur og funktion.

Adm. overlæge, Ph. D. Lars Hvilsted Rasmussen forestod en medrivende præsentation af patogenesen for de akutte koronare syndromer (AKS) med fokus på trombocytternes aktivering og muligheder for trombocytffunktionshæmning. Da den hvide trombe ej er tilgængelig for trombolyse, er trombocytthæmmende farmaka centrale i behandlingen af AKS.

Dagens sidste foredrag blev holdt af overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen, som fortalte om patogenese, symptomer, diagnostik og behandling af dissemineret intravaskulær koagulation, der er en systemisk hæmostaseforstyrrelse karakteriseret ved samtidig blødningstendens og trombedannelse i mikrocirkulationen.

Efter en god middag med underholdende

Trombose og hæmostase – hvor svært kan det være?

festtale af Hans Kræmmer Nielsen (HKN) stod den på hyggesnak og dans. Det lod bestemt til, at deltagerne havde fanget HKN's tidligere fremførte kommentar om en vis drik's gavnlige effekt på risikoen for at få hjertekarsygdom...

Trods en lang og glad aften lykkedes det alle at møde rimeligt friske og veloplagte til endnu en dag med et spændende program indledt af Kemiker, cand. polyt. Erik D. Lund, der fortalte om anvendelsen af immunologiske analysemetoder indenfor hæmostaseområdet.

Kemiker, cand. pharm. Karin Kynde gennemgik det biokemiske grundlag for koagulationsanalyserne PT, APTT, INR, P-fibrinogen samt enkeltfaktoranalyser. Udviklingen af INR systemet og den hermed forbundne nedsættelse af den interlaboratorielle variation blev fremhævet.

Adjunkt, Ph. D. Johannes Sidelman berettede efterfølgende om enzymkinetik og principperne for kromogen analyse – en nem og valid målemetode til brug ved koncentrationsbestemmelse af bl.a. koagulationsfaktorer.

Overlæge, dr. med. Jørgen Gram opridsede historien bag udviklingen af trombolysmidler og gennemgik bivirkningerne for de enkelte generationer af farmaka indenfor området. Både den suboptimale lyseringseffekt og den inducerede systemiske lyse med deraf følgende risiko for især cerebrale insults er vigtige argumenter for en fortsat udvikling indenfor området.

Overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen holdt et glimrende foredrag om brugen af heparin og de hermed forbundne bivirkninger. Lavmolekylære hepariner har i de sidste par år overtaget mange indikationsområder fra de ufraktionerede hepariner, hvilket – fraset anvendelsen af UFH ved hjertekirurgi med ekstrakorporal cirkulation – formentlig vil fortsætte i de kommende år.

Overlæge Hans Kræmmer Nielsen fortalte om indikationer, risici og monitoreringsmuligheder ved peroral antikoagulationsbehandling. Den tidligere DSTH-formand kunne – sædvanen tro – heldigvis ikke dy sig for at supplere sit indlæg med kommentarer til de pudsige begivenheder, der er gået forud for udviklingen af disse farmaka.

Adm. overlæge, dr. med. Steen Elkjær Husted gennemgik anvendelsen af trombocytfunktions-

hæmmere på passende vis suppleret med resultaterne fra centrale videnskabelige studier. Hæmmere af trombocytens glykoprotein IIb/IIIa anvendes som i.v. behandling i forbindelse med perkutan koronar intervention.

Overlæge, dr. med. Jørgen Gram sluttede forelæsningsrækken med at belyse den manglende analytiske pålidelighed af nye (selv)-monitoreringsanalyser samt med at understrege vigtigheden af sufficient standardisering.

Et succesrigt kursus med stort fagligt og socialt udbytte var forbi, og deltagerne kunne mætte af indtryk drage hver til sit. Tilbage er kun at anbefale fremtidige kurser på det varmeste samt at sige TAK til undervisere og sponsorer for et godt kursus!



*Smuk såvel i vinterdragt som i sommerklæ'r.
Det dejlige Vejleford som så mange gange har dannet ramme omkring
DSTH's arrangementer.*

Kursus i trombose og hæmostase

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase & Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
1. - 2. marts 2001 på Vejlefyordcenteret

Koagulationssystemet I & II

Jørgen Jespersen, Afdeling for Tromboseforskning, Syddansk Universitet, Esbjerg, Afdeling for Klinisk Biokemi, Centralsygehuset i Esbjerg.

Den normale hæmostase i organismen tilsigter, at det vaskulære system holdes intakt og dermed sikrer organfunktionerne, og samtidig indtager det dannede fibrin en central rolle i den normale sårhelingsproces. Den beror på et intimt samspil imellem trombocytterne og karrenes endotelceller, blodets koagulation og fibrinolysen. Det er nu mere end fire dekader siden, at Astrup introducerede begrebet den hæmostatiske balance for at beskrive dynamikken i denne fysiologiske mekanisme, der i sine akutte afvigelser kan benævnes den trombo-hæmoragiske balance.

Ved vævsbeskadigelse i organismen frigøres eller dannes tromboplastiske substanser. Disse aktivatorer initierer mekanismerne i blodkoagulationen og leder til dannelsen af fibrin. Fibrinet tjener som matrix for de reparative processer - indvækst af fibroblaster og endotelceller og dannelse af granulationsvæv, hvorefter tilstanden normaliseres evt. under dannelse af arvæv. En nødvendighed i denne proces er fjernelsen af fibrin, og dette kan ske ved en aktivering af det fibrinolytiske system. Det var disse mekanismer, der dannede baggrund for opstilling af begrebet den dynamiske hæmostatiske balance mellem dannelse og opløsning af fibrin. Den centrale rolle i denne balance har den koagulationsfremmende serinprotease trombin og den fibrinolyse-fremmende serin-protease plasmin. Mekanismerne i koagulationen og dannelse af den fibrinolytiske aktivitet er nu delvis opklaret. Dette har øget forståelsen af samspil imellem de regulerende faktorer i organismen, hvorved fibrindannelsen holdes på et passende niveau, mens der under patologiske forhold kan optræde forstyrrelser. Regulationen af begge systemer sker gennem to ensartede mekanismer. Den første består i dannelse af aktive proteolytiske enzymer ud fra inaktive forstadier (pro-enzym; protrombin; plasminogen). Den anden omfatter tilstedeværelsen af regulerende faktorer (acceleratorer; inhibitorer), som påvirker de forskellige trin i aktiveringsprocessen eller det dannede enzym. Figur 1 illustrerer en række af nøglekomponenterne, der er involveret i aktivering af koagulation og fibrinolyse.

Virkningerne af forstyrrelserne i balancen, som nedsætter eller øger fibrinmængden, herunder de mekanismer, der ligger til grund for det, vil blive belyst, bl.a. med eksempler på hæmoragisk diatese og trombose.

Referencer

- Gram J, Jespersen J. Introduction to laboratory assays in haemostasis and thrombosis. In: Jespersen J, Bertina RM, Haverkate F, eds. *Laboratory Techniques in Thrombosis. A Manual. 2nd revised edition of ECAT Assay Procedures.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers BV, 1999: 1-7.
- Jespersen J. Plasma resistance to activated protein C: an important link between venous thromboembolism and combined oral contraceptives - a short review. *Eur J Contracept Reproduc Health Care* 1996; 1: 3-11.
- Gram J, Jespersen J, Declerck P, Kluft C. Proposal for a general strategy of standardization of fibrinolysis assays to be used in clinical practice. *Fibrinolysis and Proteolysis* 1999; 13/suppl 1: 30-5.
- Marckmann P, Bladbjerg E-M, Jespersen J. Diet and blood coagulation factor VII - a key protein in arterial thrombosis. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 75-84.
- Jespersen J, Bertina RM, Haverkate F, eds. *Laboratory Techniques in Thrombosis. A Manual. 2nd revised edition of ECAT Assay Procedures.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers BV, 1999: 1-308.
- Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J, Kluft C. Fibrin clot formation and lysis: basic mechanisms. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 605-18.



Hæmostasens molekylære biologi.

Bent Lind, Laboratoriecentret , Klinisk biokemisk lab. KB H:S Rigshospitalet

Det hæmostatiske systems molekylære biologi omhandler hvorledes de enkelte komponenter i systemet på molekylært plan er opbygget og reagerer med hinanden. Omkring 1980 var langt de fleste hæmostaseproteiner kendt og deres struktur og funktion i varierende omfang karakteriseret. Den komplette aminosyresekvens var for flere proteiner (f.eks. protrombin, fibrinogen, plasminogen og antitrombin) blevet bestemt med konventionel tidsrøvende metode i slutningen af 1970'erne. I 1980'erne blev det med udgangspunkt i mRNA isoleret fra celler der syntetiserer hæmostaseproteiner muligt at fremstille kopier af proteinernes proteinkodende DNA-sekvenser (cDNA). Inden udgang af 1990 havde man bestemt cDNA-nukleotidsekvensen af alle koagulante og antikoagulante proteiner, alle plasminogenaktivator systemets proteiner samt flere af de proteiner der indgår i den primære hæmostase. Ud fra cDNA-nukleotidsekvenserne har man kunnet forudsige de respektive proteiners aminosyresekvenser. Denne information suppleret med proteinkemiske undersøgelser (inklusive røntgenkristallografi og NMR-undersøgelser) har givet en detaljeret forståelse af hæmostaseproteinernes strukturelle opbygning og funktion.

Hæmostaseproteinerne er opbygget af karakteristiske moduler. Homologe moduler kan optræde i flere kopier i samme protein og kan gå igen i flere proteiner. F.eks. indeholder de vitamin K afhængige hæmostaseproteiner (protrombin, koagulationsfaktorerne VII, IX og X samt protein C og protein S) flere homologe moduler, mens koagulationsfaktorerne V og VIII er sammensat af et ensartet sæt af andre homologe moduler. I de fleste tilfælde har homologe moduler i forskellige hæmostaseproteiner samme funktion. Det gælder f.eks. propeptidet og det tilstødende Gla-modul, der indgår i alle de vitamin K afhængige hæmostaseproteiner.

Hæmostaseproteinernes cDNA har været et vigtigt værktøj til identifikation og karakterisering af deres gener. I dag kender man således de fleste hæmostaseprotein-geners kromosomale lokalisation, exon-intronstruktur samt strukturen af promotorregionerne der er af betydning for regulationen af proteinernes biosyntese.

Manipulation af gener i mus har givet ny information om hæmostaseproteiners funktion i den intakte organisme. F.eks. har det vist sig at inaktivering af genet der koder for trombomodulin resulterer i tidlig fosterdød.

Endelig har undersøgelse af hvorledes potentielt sygdomsfremkaldende mutationer i gener der koder for de hæmostatiske proteiner påvirker de respektive proteiners genekspression og struktur-funktion bidraget til vor viden om proteinernes biosyntese, struktur og funktion.

Undervisningstimen vil dels omhandle ovennævnte generelle aspekter og dels give specifikke eksempler fra komponenterne der tilhører et af de antikoagulante systemer (protein C-systemet).

Referencer

Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles & Clinical Practice (4. edition) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA 2001. Specielt kapitel 3: Greenberg DL, Davie EW: Blood coagulation factors: Their complementary cDNAs, genes and expression, s.21-57 og kapitel 4:

Reitsma PH: Genetic principles underlying disorders of procoagulant and anticoagulant proteins, s.59-87



Akutte koronare syndromer

Lars Hvilsted Rasmussen, Kardiologisk afdeling S, Aalborg Sygehus Syd

Trombocytten spiller en afgørende rolle for udvikling af de akutte koronare syndromer (AKS), der opstår hos patienter med iskæmisk hjertesygdom. AKS omfatter ustabil angina pectoris, non Q-tak akut myokardieinfarkt samt det fuldt udviklede transmural Q-tak akut myokardieinfarkt. Den dominerende patofysiologiske årsag til AKS er plaqueruptur med blødning ind i det rumperede plaque, hvorved trombocytterne eksponeres for kollagen og von Willebrand faktor (vWF), der medfører kraftig aktivering af trombocytten og adhæsion. Trombocytstimulationen medfører ligeledes intracellulær aktivering med Ca^{++} -frisættelse, cytoskeletal kontraktion og ændringer i cellens form samt frigivelse af potente proaggregerende stoffer - tromboxan A2 (TxA2), adenosin difosfat (ADP) og serotonin. Trombocytaktiveringen medieres via en række overfladereceptorer, der hver især initierer en række specifikke kemiske reaktionsveje i trombocytens cytoplasma og medfører som fælles slutprodukt, at der på trombocytens overflade sker en aktivering af integrin GP IIb/IIIa receptoren, der ved krydsbinding af fibrinogen får trombocytterne til at aggregere, den hvide trombe er dannet. Oven på den hvide trombe dannes efterfølgende en rød trombe, der hovedsagelig består af erythrocytter og fibrin. Den hvide trombe er ikke tilgængelig for trombolysebehandling. Hæmning af trombocytfunktionen er derfor nødvendig i behandlingen af AKS.

Farmakologisk hæmning af de forskellige biokemiske reaktionsveje i trombocytterne, der normalt er ansvarlige for trombocytaktivering medfører mulighed for hæmning af trombocytfunktionen. De enkelte trombocytfunctions modulatorer blokerer kun partielt aktivering af trombocytfunktionen, og der er derfor ikke tale om en egentlig blokering af trombocytfunktionen, men snarere en partiel hæmning eller modulering af trombocytfunktionen. GP IIb/IIIa receptoren udgør den fælles finale reaktionsvej for alle trombocytfunctions-aktivatorer, hvorfor blokering af denne receptor medfører fuldstændig blokering af trombocyttagregationen, men ikke påvirker trombocytadhæsionen til læderet endothel.

De trombocytfunctions-hæmmere, der i dag anvendes, er acetylsalicylsyre (ASA), dipyridamol, ticlopidin, clopidogrel samt enkelte GP IIb/IIIa receptor blokkere, der er af forskellig kemisk opbygning og dermed har forskellige farmakologiske egenskaber.

Farmakologisk hæmning af trombocytten med acetylsalicylsyre (ASA) blokerer dannelsen af tromboxan A2 (TXA2) og medfører en forholdsvis svag hæmning af trombocytten. TXA2 inducer pladeaggregation og vasokonstriktion. Ticlopidin og clopidogrel hæmmer trombocytfunktionen via en blokering af ADP-receptoren. Hepariner hæmmer trombindannelse, der er en trombocytaktivator. Direkte trombinantagonister hæmmer effekten af allerede dannet trombin. Kun GPIIb/IIIa-receptorblokkere er i stand til at blokere trombocyttagregationen helt uanset hvordan trombocytten aktiveres.

Kliniske studier har dokumenteret effekten af trombocytfunctions-hæmning ved AKS.

Plasminogenaktivering kan re-etablere flow ved at fjerne den fibrinrige røde trombe, men kan ikke fjerne den hvide trombe. En teoretisk hensigtsmæssig behandlingsstrategi ved AMI kunne være lavdosis trombolyse kombineret med GP IIb/IIIa-receptor-blokkere. Fremtidige studier må afgøre effekten heraf.



Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC)

Jørn Dalsgaard Nielsen, KB Amts Trombosecenter & Koagulationslaboratorium, Amtssygehuset i Gentofte.

DIC er en systemisk, trombohæmoragisk hæmostaseforstyrrelse, der optræder som komplikation ved en lang række tilstande.

Definition

Diagnosen DIC kræver (biokemisk påvisning af kraftig, systemisk hæmostaseaktivering og (biokemiske, histologiske eller andre tegn på iskæmisk organ dysfunktion).

Ætiologi

DIC ses hyppigst i forbindelse med sepsis og større traumer, men optræder også ved en række andre sygdomme, hvor generaliseret aktivering af hæmostasesystemet kan forekomme, f.eks.: pancreatitis, svære forbrændinger, udtalt hæmolyse og forskellige obstetriske komplikationer.

Patogenese

Når hæmostasesystemet aktiveres så kraftigt, at de antitrombotiske mekanismers kapacitet overskrides, fører aktiveringen til dannelse af trombocyttagregater og fibrin. Hvis dette sker uden for karsystemet, taler man om koageldannelse, mens det kaldes trombedannelse, hvis processen finder sted intravaskulært. Ved DIC er der tale om en systemisk hæmostaseaktivering, som fører til systemisk udfældning af trombocyttagregater og fibrin i det cirkulerende blod. Når udfældningerne har nået en størrelse, der overstiger kapillærkarrenes diameter, kiler de sig fast som mikrotromber. Herved opstår der iskæmi og dysfunktion i det ramte organ. Mikrotromber dannes ofte først i venerne. Dette fører til dysfunktion af lungerne. Mikrotromber, som dannes i det arterielle kredsløb, kan forårsage dysfunktion af alle andre organer.

Symptomer

De almindeligste symptomer er akut lungesvigt, nyresvigt og cerebral dysfunktion. Hyppigt er der også karakteristiske hudforandringer i form af fokale hæmoragiske nekroser, men hudforandringerne kan undertiden være et sent indtrædende fænomen og er absolut ikke noget krav for diagnosen. Pulmonal mikroembolidannelse medfører beskadigelse af den alveolokapillære membran, hvilket fører til udsivning af proteinrig væske i alveolerne. Det interstitielle ødem kan ses på røntgen af thorax som karakteristiske, bilaterale, vatagtige infiltrater. Patienten får takypnø, og ved arteriepunktur findes faldende ilt- og kuldioxid-tension. I nyrerne fører mikrotromber i de glomerulære kapillærer til fald i urinproduktionen, undertiden forudgået af en polyurifase. Typisk udvikles multiple, bilaterale, kortikale nekroser ledsaget af mikro- eller makroskopisk hæmaturi og stigende S-karbamid og S-kreatinin. Cerebrale mikrotromber fører til konfusion og bevidsthedsløring, der gradvis kan tiltage til coma. Der kan også være symptomer på dysfunktion af de endokrine kirtler og leveren, men hyppigst vil der kun være asymptomatisk, biokemisk påvirkning af disse organfunktioner.

Undersøgelser

Undersøgelse af hæmostasevariable viser allerede tidligt i forløbet faldende trombocytal og stigende D-dimér (fibrinbrydningsprodukt). Hvis den systemiske hæmostaseaktivering fortsætter, vil aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) stige og koagulationsfaktorer (II+VII+X) falde som tegn på, at forbruget af koagulationsfaktorer overstiger syntesen af disse. Samtidig ses et fald i de antikoagulerende faktorer, specielt antitrombin, men ofte også protein C og S. I speciallaboratorier kan man påvise forhøjede værdier af hæmostasesystemets aktiveringspeptider- og komplekser: protrombinfragment 1+2, fibrinopeptid A, trombin-antitrombin-komplekser (TAT), solubelt fibrin, plasmin-antiplasmin-komplekser (PAP).

Udover de nævnte hæmostaseforstyrrelser kræves det, at man for at stille diagnosen DIC også kan påvise akut dysfunktion af forskellige organer. Eksempler herpå er nævnt ovenfor.

Behandling

DIC optræder altid som en komplikation til underliggende sygdom. Det har afgørende betydning for det videre forløb, at man gør alt for at fjerne faktorer, der kan udløse eller forværre DIC, f.eks.: antibiotisk behandling af bakterielle infektioner, kirurgisk sanering af infektionsfoci, immobilisation af frakturer, ekscision af nekrotisk væv, væsketilførsel ved hypovolæmi og tømning af uterus ved obstetriske DIC.



Til forebyggelse og behandling af akutte tromboemboliske sygdomme er heparin det hyppigst anvendte lægemiddel. Ved DIC har heparin imidlertid en række uheldige virkninger: Heparin medfører aggregation af aktiverede trombocytter, hvorved trombocytallet falder yderligere, og heparin katalyserer den antitrombinnedbrydende virkning af enzymer fra leukocytter og bakterier, hvorved faldet i antitrombinaktivitet accelereres.

Nyere undersøgelser har vist, at infusion af antitrombinkoncentrat kan modvirke intravaskulær fibrindannelse hos disse patienter og derved bedre prognosen. Meta-analyse af mindre undersøgelser tyder på, at letaliteten kan halveres ved antitrombinsubstitution. En større multicenterundersøgelse af værdien af antitrombinsubstitution pågår i øjeblikket og forventes afsluttet om få måneder.

Prognose

DIC er en livstruende komplikation, men hvis patienten overlever den kritiske fase, ses sædvanligvis overraskende god restitution af de dysfunktionerende organer.



Kalenderen www.dsth.dk

Arrangementerne annonceres løbende her i bladet og på DSTH's hjemmeside: www.dsth.dk.

18. maj:

DSTH's årsmøde – 5. Brædstrupsymposium (se andet sted i bladet).

7.-8. juni:

Nordisk Koagulationsmøde i Göteborg.

6.-12. juli:

International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) i Paris.

20.-21. september:

Basalkursus i Koagulation for Sygeplejersker, Vejlefyord Kursuscenter.

27. september,

Videnskabeligt møde om Selvmonitorering af AK-behandling.

22. november:

DSTH's Generalforsamling.

Koagulationsanalyser, Vejle fjord, Marts 2001

Karin Kynde, cand. pharm.

Koagulationsanalyser eller clot-time analyser er funktionelle analyser, hvor metodikken er baseret på dannelse af et fibrinkoagel, der kan registreres enten manuelt, ved mekanisk eller optisk måling. Det drejer sig først og fremmest om de globale analyser, Prothrombintid (PT) eller Koagulationsfaktor II+VII+X og Aktiveret Partiel Thromboplastintid (APTT), hvor koagulationen er henholdsvis vævsfaktor induceret og overflade induceret. Enkeltfaktorer kan enten som fibrinogen måles ved en modificeret thrombin tid eller ved modifikationer af henholdsvis PT og APTT efter fortynding af patientserum med diverse mangelplasmaer. Inhibitorer af en enkelt eller flere koagulationsfaktorer kan ligeledes måles ved modifikationer af de samme tests. Prothrombintid eller Koagulationsfaktor II+VII+X er en aktivitetsmåling, hvor forlænget koagulationstid i forhold til normal tid er udtryk for enten en nedsat leverproduktion af de 3 faktorer eller graden af en antikoagulas behandling. Analysen udføres enten som Quick's prothrombintid, ved at koagulationstid for testmaterialet registreres efter tilsætning af vævsthromboplastin og re-calcificering, eller som en modificeret prothrombintid, der kan udføres på fortyndet plasma, idet reagenset er tilsat både faktor V og fibrinogen.

I 1983 defineret WHO en præparation af human vævsthromboplastin som den første internationale reference (IRP 67/40), og tillagde den ISI værdien 1,00. Men en regulær metode standard for udførelse af analysen Prothrombintid blev først udsendt af WHO i 1998. De vævsthromboplastiner der anvendes til rutineanalyser er af forskellige oprindelser fortrinsvis kanin hjerne, men også bovint eller human rekombinant vævsthromboplastin anvendes. Men de er alle testet op mod den oprindelige reference præparation eller sekundære, specie-specifikke referencepræparationer.

På grund af de store niveauforskelle, der blev set mellem de enkelte reagentstyper anbefalede International Committee on Thrombosis og Haemostasis og International Committee for Standardisation in Haematology allerede i 1985, at aktiviteten af Prothrombintid skulle udtrykkes i en ny enhed International Normaliseret Ratio, der beregnes som: $INR = PT/ISI$. ISI er den International Sensitivitets Index, der fastlægges for det enkelte reagens ved testning overfor en International Reference Præparation af vævsthromboplastin.

Her i Danmark havde kontroludsendelser i 1989 vist, at CV% mellem de enkelte laboratorier var på op til 20% for prøver i det terapeutiske behandlingsniveau. For at mindske forskellene mellem de enkelte danske laboratorier og for at kunne anvende de behandlingsniveauer, der var fundet i de store multicentre undersøgelser, tilskyndede DSKK at alle gik over til INR beregninger, når det drejede sig om patienter i oral antikoagulations behandling.

Men selv efter indførelse af INR fandt man ved kontroludsendelserne ret store variationer mellem de enkelte laboratorier. I håbet om at kunne formindske spredningen introducerede Analyse kvalitetsudvalget under DSKK i 1992 en ISI-kalibrator til lokal brug på de danske laboratorier. Kalibratoren blev fremstillet som en pool af plasma fra patienter i oral antikoagulations behandling, og referenceværdien blev etableret på Thrombosis and Haemostasis Research Unit i Leiden, Holland ved analyse-ring med 4 forskellige internationale reference vævsthromboplastiner. Ved anvendelse af denne kalibrator kan hver enkelt laboratorium med det aktuelle reagens og analyseudstyr beregne ISI værdien for det lokale analysesystem. Efter indførelse af den nationale ISI-kalibrator er mellem-laboratorie variationen faldet til 5-7%.

Aktiveret Partiel Thromboplastintid (APTT) er en global screeningsanalyse for det interne og fælles koagulationssystem, og kan afsløre defekter eller mangel på faktor II, V, VIII, IX, X, XI og XII. Alt i alt er der ikke mindre end 10 forskellige faktorer der kan være årsag til forlænget APTT, hvilket gør en fuldstændig udredning til en tidskrævende og kostbar affære.

Desuden anvendes APTT analysen til monitorering af patienter i heparin behandling. Heparin hæmmer mange aktiverede koagulationsfaktorer især faktor IIa og Xa, men da biotilgængeligheden af ufraktioneret heparin er ret individuel, er det nødvendigt analysemæssigt at følge antikoagulationseffekten.



Analyseprincippet ved APTT er baseret på en aktivering af citratplasma ved inkubering med fosfolipider samt en partikulær eller opløst aktivator, hvorefter koagulationen startes ved tilsætning af calciumklorid.

Der er stor forskel på heparin-følsomheden mellem de enkelte reagenskit, og det terapeutiske interval er 60-120 sekunder alt afhængig af reagensfabrikat. Der er ligeledes forskellig følsomhed for nedsat koncentration af de enkelte koagulationsfaktorer, og man skal ned under 50% af samtlige faktorer før det giver en markant forlængelse af koagulationstiden. Hvis der kun er mangel på en enkelt koagulationsfaktor f. eks. faktor VIII skal niveauet være under 25% før det har en effekt på APTT tiden.

Med de store reagensforskelle uden nogen tiltag for standardisering er det klart, at der er stor forskel på analyseresultater fra forskellige laboratorier. Ved de eksterne kontrolprogrammer ses da også interlaboratorielle spredninger på mellem 15 og 25%.

Bestemmelse af funktionel fibrinogen ved clot-time metoden bygger på Clauss's metode fra 1957. Det er en thrombintid bestemmelse baseret på måling af koagulationstiden i fortyndet citratplasma efter tilsætning af thrombin i høj koncentration. Plasmafortyndingen vælges således, at indflydelse af koagulationsinhibitorer så som heparin reduceres så vidt muligt. Reagenset kan også tilsættes heparin neutraliserende stoffer f.eks. polybren eller protaminsulfat.

European Concerted Action on Thrombosis (ECAT) standardiserede i 1992 metoden til bestemmelse af funktionel fibrinogen og foreskrev en reaktionsblanding bestående af en del plasma fortyndet 1:10 og en del thrombin 33 U/ml. Der blev ligeledes i 1992 fremstillet en reference præparation af fibrinogen, WHO 89/644, der leveres gennem National Institute for Biological Standards and Controls (NIBSC). Men til trods for mulighederne for standardisering ses der stadig i dag store interlaboratorielle spredninger. Bestemmelse af de enkelte koagulationsfaktorer kan som tidligere omtalt udføres ved modifikationer af analyserne APTT eller PT. Hertil anvendes et plasma, der mangler den faktor man ønsker at analysere for og har normalt indhold af de øvrige koagulationsfaktorer. Koagulationstid for testplasma fortyndet med mangelplasma bestemmes og sammenholdes med resultaterne for en tilsvarende række standardfortyndinger af normalplasma.

Koagulations inhibitorer, både de specifikke inhibitorer og de fosfolipid bindende inhibitorer, kan på tilsvarende måde påvises ved en modificeret APTT test. Prøvematerialet blandes og inkuberes forud for analysering med normalplasma, hvorved eventuel antistoffer i prøvematerialet også vil neutralisere tilsvarende faktorer i normalplasmaet, og APTT for blandingen vil være forlænget (mere end ved faktormangel). Specifikke antistoffer er oftest rettet mod FVIII, FIX eller FV. Hvis APTT forlængelsen skyldes Lupus antikoagulans vil forlængelsen kunne korrigeres ved tilsætning af fosfolipid.



Nye medlemmer

Firmamedlemmer

450 (F) BMS att Gert Andersen, 2800 Lyngby

453 Eva Sangild, 8200 Århus N

454 Mette Kaltorft-Sørensen, 3400 Hillerød

455 Jeanett Dimits, 2880 Bagsværd

Private medlemmer

447 Nikolai C Brun, 2880 Bagsværd

456 Anna Birthe Bach, 7183 Randbøldal

448 Anne Marie Wulf, 9210 Aalborg SØ

457 Grete Mygen, 6400 Sønderborg

449 Ulrik Gerdes, 8200 Århus N

458 Claus Michno, 9000 Aalborg

451 Henrik Wiggers, 8240 Risskov

459 Helle Coff Garnes, 3400 Hillerød

452 Inge Christensen, 6950 Ringkøbing

460 Ena Jeppesen, 3400 Hillerød

461 Else Haaf, 2200 Kbh N

Kromogene analyser

Johannes J. Sidelmann, Afdeling for Tromboseforskning, Syddansk Universitet - Esbjerg

Introduktionen af de første kromogene substrater for ca. 25 år siden har betydet, at en række kvantiteter i det hæmostatiske system kan bestemmes med specifikke og lettilgængelige metoder. Disse metoder har vundet indpas i såvel rutinelaboratoriet som speciallaboratoriet. Det er formålet med denne lektion, at give kursisterne indblik i kromogene substraters opbygning og funktion. De enzymkinetiske forudsætninger for vurdering af enzym-substrat interaktionens specificitet berøres, og endelig gennemgås principperne for en række metoder, hvor kromogene substrater anvendes til bestemmelse af aktiviteten af hæmostasefaktorer.

Baggrund

De fleste koagulationsfaktorer er trypsinlignende serinproteaser, der syntetiseres som inaktive et-kædede proenzymer. Disse aktiveres ved spaltning af specifikke peptidbindinger, hvorved der dannes to-kædede enzymer. Den tunge kæde af enzymet er bl.a. bestemmende for enzymets specificitet og eventuelle binding til andre proteiner. Den lette kæde indeholder det katalytiske domæne, som består af de tre aminosyrer serin, asparaginsyre og histidin.

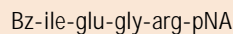
De trypsinlignende serinproteaser spalter substrater på den C-terminale side af aminosyrerne arginin eller lysin. Substratets opbygning N-terminalt for spaltningssstedet er af stor betydning for specificiteten af reaktionen mellem enzym og substrat.

Som eksempel kan vi betragte aktiveringen (spaltningen) af protrombin forårsaget af aktiveret faktor X (FXa):

FXa (enzym) spalter protrombin (substrat) to forskellige steder (og aktiverer det dermed til enzymet trombin). Begge spaltningsssteder er karakteriseret ved aminosyresekvensen ile-glu-gly-arg. Denne viden kan udnyttes, hvis man ønsker at syntetisere et kromogent substrat med høj specificitet for FXa.

Kromogene substraters opbygning

Et kromogent substrat består af få aminosyrer, der efterligner det naturlige substrats struktur. C-terminalt er der bundet en kromofor, som frigøres ved spaltning, mens der N-terminalt er anbragt en stopgruppe, der forhindrer at substratet nedbrydes. Strukturen af et kromogent substrat, der kan anvendes til bestemmelse af aktiviteten FXa, kan således sammensættes på følgende måde:



Hvor Bz (benzoyl) er stopgruppen - aminosyresammensætningen sikrer specificitet for FXa - mens pNA er kromoforen para-nitroanilin, der fraspaltes ved reaktionen mellem FXa og substratet. Dannelsen af pNA kan følges fotometrisk ved 405 nm, og vil være udtryk for koncentrationen af FXa.

Kinetik

Ved at undersøge sammenhængen mellem pNA-dannelsen - og dermed reaktionshastigheden - ved en fast enzymkoncentration og varierende substratkoncentration kan man beregne de kinetiske konstanter K_M og k_{cat} . K_M svarer til den substratkoncentration hvor reaktionshastigheden er den halve af den maksimale hastighed, mens k_{cat} repræsenterer det maksimale antal substratmolekyler, der kan spaltes pr tidsenhed. Ideelt skal K_M være lav, mens k_{cat} skal være høj. Forholdet k_{cat}/K_M kan betragtes som et udtryk for enzym-substratinteraktionens effektivitet.

Ved hjælp af de kinetiske konstanter kan et enzyms reaktion med forskellige substrater sammenlignes.

Substratspecificitet

Ved ændring af aminosyresammensætningen og stopgruppen, er det lykkedes at skabe forskellige kromogene substrater, der kan anvendes til bestemmelse af en lang række hæmostasekvantiteter.

På grund af substraternes beskudne størrelse vil de i det fleste tilfælde have begrænset specificitet, hvorfor de kan spaltes af en række proteaser. Ved at optimere reaktions-omstændighederne med hensyn til pH, temperatur, ionstyrke mv, kan metodernes specificitet forbedres.

De nyeste kromogene metoder er bio-immuno-assays, der ved anvendelse af et specifikt antistof isolerer den ønskede faktor, hvorefter interfererende stoffer vaskes bort. Aktiviteten af den isolerede faktor kan herefter bestemmes ved hjælp af et kromogent substrat..

Analyseprincipper

Endelig gennemgås analyseprincipperne for bestemmelse af protein C, plasminogen, antitrombin og t-PA ved hjælp af kromogene metoder.



Antitrombotiske behandling

Steen E. Husted, Kardiologisk afdeling, Århus Amtssygehus

Vedrørende ustabil angina pectoris og non-Q-tak MI

Den antitrombotiske behandling af disse tilstande har været under rivende udvikling. Trombolyse har ikke fundet plads i behandlingen af disse patienter, men acetylsalicylsyre (ASA) reducerer risikoen for letal eller ikke-letal AMI med 71% i den akutte fase, 60% efter 3 måneder og 52% efter 2 år. Intravenøst, ufraktioneret heparin (UFH) til ASA-behandlede patienter reducerer risikoen yderligere, men der foreligger ikke større studier eller langtidsresultater. Derimod har placebokontrollerede studier med lavmolekylært heparin (LMWH) vist en signifikant reduceret risiko for MI eller død, og senest er vist, at behandlingseffekten er markant helt op til 4-6 uger efter start på terapi. Behandling med ASA bør anvendes til alle patienterne, mens LMWH anvendes til patienter med iskæmi vurderet på EKG eller forhøjede markører for myocytnekrose (f.eks. troponin-T eller CKMB-masse).

Glykoprotein receptor IIb/IIIa antagonist (GP-antagonister) har været intenst undersøgt i de senere år. Det er vist, at GP-antagonister (intravenøs administration) sammen med vanlig behandling med ASA og heparin giver en yderligere behandlingsgevinst. Behandlingsgevinsten er særlig udtalt i forbindelse med perkutan koronar intervention (PCI) og således mindre udtalt i medicinsk stabiliserende behandling, omend effekten også her er signifikant. GP-antagonister bør anvendes ved refraktær iskæmi i tilfælde, hvor der er akut behov for revaskulariserende behandling.

Anvendelsen af orale GP-antagonister har været klinisk gennemprøvet, men resultaterne er tvivlsomme.

Ved allergi overfor ASA eller ASA-intolerans kan som substitut for ASA anvendes clopidogrel 75 mg daglig. Såfremt patienten af anden årsag har behov for peroral antikoagulansbehandling (AK-behandling), kan behandlingen med ASA eller clopidogrel fortsætte uændret. De tilstande, hvor AK-behandling blandt andet anvendes, er transmurale forvægsinfarkter, atrieflimren eller patienter med klapsubstitut.

Senest har en undersøgelse kaldet FRISC-II vist, at patienter med UAP eller non-Q MI bør have foretaget KAG med henblik på mulighed for revaskulariserende behandling. I ventetiden på revaskulariserende behandling bør anvendes ASA og LMWH.

Vedrørende apopleksi og transitorisk cerebral iskæmi (TCI)

Såfremt der kan identificeres kardioembolisk baggrund for apopleksi eller TCI-tilfælde, er der indikation for AK-behandling. Herfor findes solid videnskabelig dokumentation. Hvis der samtidig er atrieflimren, er den behandlingsmæssige gevinst særlig stor.

Ved aterotrombotisk apopleksi eller TCI er trombocythæmmende behandling foretrukket. Der er solid dokumentation for effekt af ASA, både ved TCI og apopleksi. Ved apopleksi er der vist effekt også ved akut administration indenfor 48 timer efter symptomdebut. Der er optimal behandlingseffekt og bivirkningsprofil af lav dosis af ASA 75 mg daglig.

Andre trombocythæmmende behandlinger, som f.eks. clopidogrel og dipyridamol, har også ved anvendelse været gennemprøvet hos patienter med apopleksi. I ESPS-II undersøgelsen blev vurderet behandlingseffekten af ASA alene eller i kombination med dipyridamol (Persantin Retard 200 mg 2 gange daglig) i forhold til dipyridamol alene og placebo. Der fandtes en positiv behandlingseffekt af både ASA og dipyridamol, men den bedste effekt fandtes i gruppen, som fik kombinationsbehandling (additiv effekt). Ved subgruppeanalyser kunne ikke identificeres nogen effekt hos patienter med TCI, men derimod en betydelig behandlingsgevinst ved kombinationsbehandling hos patienter med apopleksi.

Såfremt patienten ikke tåler ASA (ASA-intolerans), kan som alternativ til kombinationsbehandlingen anvendes clopidogrel (Plavix 75 mg daglig), der har vist sig at være mindst lige så effektiv som ASA-behandling hos disse patienter, og som har vist særlig god effekt, såfremt patienten også har haft aterosklerotiske manifestationer i andre kargebeter, f.eks. MI.

Anvendelse af heparin til patienter med apopleksi er kontroversiel og har ikke kunnet dokumenteres i klinisk randomiserede undersøgelser. Der foregår fortsat undersøgelser med LMWH hos disse patienter på basis af et enkelt studium af ældre dato, som tydede på en positiv behandlingsgevinst.

De nye trombocythæmmere, GP-antagonisterne, har endnu ikke i større målestok været anvendt ved apopleksi.

Referencer

- I. *Chest* 1998; 114 (suppl.): 439S-769S.
- II. *Update on stroke therapy 1998-1999*. Eds. Wahlgren NG, Von Arbin M. *Karolinska Stroke Update, Stockholm 1999*.
- III. *Stroke*. *Lancet* 1998; 352 (suppl. III): 1-30.
- IV. *Acute coronary syndromes*. *Lancet* 1999; 353 (suppl. II): 1-26.



DSTH's forskerseminar

30.-31. marts

Fra Laboratorium til Klinisk Praksis

Overlæge, professor, dr.med. Jørgen Jespersen

Forskning er per definition en elitær disciplin, hvor det centrale er at skabe sand ny viden. Ordet forskning (engelsk: research) kan med fordel oversættes til det danske udtryk "en videnskabelig undersøgelse", og en forsker er en person, der undersøger med anvendelse af videnskabelige metoder.

Udviklingen, specielt i slutningen af sidste århundrede, fordrer yderligere en afgrænsning af forskerbegreb og definition på ordet "forsker". Ifølge Nudansk Ordbog er en forsker en lærd, dvs. den intellektuelle karakteriseret ved kreativitet og engagement, hvor forskningen i højere grad er en livsform end et levebrød. Den intellektuelle ser typisk også sin rolle som bidragende til bl.a. filosofi og samfundets videre udvikling i bredeste forstand, - alt med basis i sin videnskab. Anderledes er det med de såkaldte "intellektarbejdere", der kan karakteriseres ved, at arbejdet godt nok også sker med intellektet med henblik på at kunne producere m.v., men det er udført af personer, hvor forskningen er en levevej, - en del af karrieren. Forskningen er altså et lønarbejde, - et job, som alle andre job i samfundet.

Der er meget stor brug for "intellektarbejdere" til målforskning eller anvendt forskning, der, som navnet siger, har et anvendelsesorienteret formål. Den intellektuelle er derimod i særlig grad knyttet til grundforskningen, der tilsigter at øge viden og erkendelse, uden at de opnåede resultater nødvendigvis kan anvendes til bestemte formål. Distinktionen er vigtig, omend det, trods forskelle i udgangspunkt, kan ses, at grundforskningsresultater også finder praktisk anvendelse, og målforskning utilsigtet frembringer resultater af grundforskningskarakter.

Inden for sundhedsvæsenet, og i særlig grad hospitalsvæsenet, er der med udgangspunkt i en række afgrænsede, specialiserede målforskningsområder etableret en national forskningsstrategi, og der er sket en markant ændring fra de få intellektuelle til de mange "intellektarbejdere". Hensigten er, at målforskningen skal udgøre den platform, hvorpå det "evidens-baserede sundhedsvæsen" skal baseres.

Af "intellektarbejdere" eller "forsker 2001" må forventes bl.a. evnen til at frembringe selvstændige forskningsresultater, kontinuerlig opdateret viden inden for sit virkefelt og evne til kritisk at vurdere andres arbejder, kunne afdække og foreslå felter, hvor det kan være værdifuldt at gøre en forskningsmæssig indsats, beherske teknikker, som er relevante til at løse givne problemstillinger, men også kende disse teknikkers begrænsninger, kunne formidle resultater af sin forskningsindsats effektivt i og uden for forskerverdenen, og endelig være i stand til at etablere og udnytte samarbejdet, herunder udøve sin forskning i en international og ikke kun lokal sammenhæng. Den regionale forskning er således blot en afspejling af det nærmiljø - laboratorium - hvori forskningen udføres, men målet er et internationalt niveau.

En lang række værktøjer er således nødvendige for at kunne gennemføre en videnskabelig undersøgelse og i tilstrækkeligt omfang sikre et samspil mellem sundhedsvæsenets, og ikke mindst sygehusvæsenets, opgaver: undersøgelse, behandling, pleje og forskning, uddannelse og udvikling.

Med udgangspunkt i en konkret problemstilling vil nogle af de relevante værktøjer blive omtalt under seminaret for dermed at kunne illustrere forskningsprocessen fra idé til projekt m.v.

Notat om forskning, forskningsvilkår, problemer og perspektiver i det danske sundhedsvæsen i tilknytning til dette abstract kan findes på DSTH's hjemmeside (www.dsth.dk).



20-22. August 2001

Workshop on Clinical Epidemiology

Undervisere/foredragsholdere: Robert H. Fletcher, Suzanne W. Fletcher, Matthew W. Gillman.

Robert H. Fletcher og Suzanne W. Fletcher er professorer ved Harvard Medical School, tidligere redaktører af *Annals of Internal Medicine* og nuværende medlemmer af det videnskabelige panel i *The Lancet*. De er forfattere til den meget anvendte bog *Clinical Epidemiology, The Essentials*, samt medlemmer af Vancouver-gruppen.

Matthew W. Gillman er adjungeret professor ved Harvard Medical School og tilknyttet *The Framingham Study*, samt har international kompetence inden for ernæringsepidemiologi.

Alle undervisere har en omfattende videnskabelig produktion, og en bred undervisningserfaring.

Kurset vil bestå af forelæsninger, gruppearbejde samt praktiske øvelser. Undervisningen vil foregå på engelsk. Se venligst foreløbigt program på bagsiden.

Kursusafgiften er inklusive undervisningsmateriale, overnatning og forplejning.

Arrangører:

Ane Marie Thulstrup, Bente Nørgård, Søren Paaske Johnsen, Henrik Toft Sørensen,
Klinisk Epidemiologisk Afdeling,
Vennelyst Boulevard 6, Bygning 260, 8000 Århus C

Tilmelding:

Fax: 89 42 61 10, Tlf: 89 42 60 78, E-mail: LSA@soci.au.dk

Tid:

20-22. august 2001

Sted:

Hotel Ebeltoft Strand, Ndr. Strandvej 3, 8400 Ebeltoft

Kursuspladser:

40

Pris:

6500 kr.

Program

Monday, August 20

09.00 - 09.15	Introduction to the Workshop
09.15 - 10.00	Clinical Questions and the Research Designs to Answer Them
10.00 - 10.30	Studies of the Effectiveness of an Intervention
10.30 - 12.00	Small Groups: Critique of a Randomised Controlled Trial
12.00 - 14.00	Lunch Break
14.00 - 14.30	Publication Ethics: Authorship, Duplicate Publication, Conflict of Interest
14.30 - 15.00	Statistical Concepts: Measures of Frequency and Effect, Hypothesis Testing and Estimation, Multiple Comparisons
15.00 - 16.00	Studies of Risk and Prognosis (Cohort and Case-Control Studies)
16.00 - 17.00	Small Groups: Critique of a Cohort Study
18.00 - 20.30	Dinner
20.30 - 22.00	After Dinner Programme

Tuesday, August 21

09.00 - 10.00	Studies of Diagnostic Test Performance
10.00 - 11.30	Small Groups: Critique of a Study of a Diagnostic Test
11.30 - 12.00	Effectiveness of Screening
12.00 - 14.00	Lunch Break
14.00 - 14.30	Analyses and Inference: Confounding and Effect Modification
14.30 - 15.00	Synthesis: The Effectiveness of Screening
15.00 - 16.00	Systematic Reviews
16.00 - 17.00	Small Groups: Critique of a Meta-Analysis
18.00 - 20.30	Dinner

Wednesday, August 22

09.00 - 10.00	Clinical Measurement
10.30 - 11.00	Peer Review and Publication
11.00 - 12.00	Small Groups: Peer Reviewing for a Journal
12.00 - 14.00	Lunch Break
14.00 - 15.00	Writing for Publication
15.00 - 16.30	Small Groups: Review of Participants Manuscripts and Proposals
16.30 - 17.00	Evidence Based Medicine

Tromboseprofylakse til medicinske patienter

Jørgen Gram, Overlæge, dr.med.

Hindsgavl Slot ved Middelfart udgjorde de smukke rammer for DSTH's forårsmøde omhandlende tromboseprofylakse til medicinske patienter. Baggrunden for det valgte tema er, at der er mange uafklarede forhold omkring systematisk anvendelse af tromboseprofylakse til denne patientgruppe.

Overlæge, dr.med. Steen E. Husted og overlæge, ph.d. Lars Hvilsted Rasmussen havde sammensat et panel af anerkendte foredragsholdere til at belyse emnet. Hovedforedragsholderen, professor M.M. Samama, Hôtel Dieu, Paris, redegjorde på glimrende vis for problemerne ved tromboseprofylakse til medicinske patienter. Professor Samama påpegede, at der formentlig generelt foregår en underbehandling med antitrombotiske midler til akut syge medicinske patienter, og han gennemgik egne studier (1,2), der viste, at det er muligt at udvikle kliniske modeller til risikostraterificering, samt at profylakse med LMW-heparin i sufficient dosis signifikant reducerer forekomsten af venøs tromboembolisk sygdom uden nævneværdige bivirkninger. Overlæge Hans Kræmmer Nielsen, Brædstrup sygehus, fremførte nødvendigheden af en bedre dokumentation vedr. tromboseprofylakse til medicinske patienter. Kræmmer Nielsen gennemgik i oversigtsform det hæmostatiske system og resumerede potentielle angrebepunkter for antitrombotisk behandling. Sidste indlæg ved overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen, Amtssygehuset i Gentofte, omhandlede koagulationsforstyrrelser og mulige behandlingsstrategier vedr. sepsis. I relation til dagens hovedemne er det værd at bemærke, at Dalsgaard Nielsen fandt holdepunkter for, at heparinbehandling formentlig er uhensigtsmæssig og muligvis farlig ved behandling af DIC - et synspunkt, der dog er

særdeles kontroversielt. Den videnskabelige session blev afsluttet med paneldiskussion med præsentation af "cases". Det blev her klart, at når man står med den enkelte patient, er det vanskeligt på baggrund af videnskabelige opgørelser at afgøre, til hvilke patienter, hvornår og hvor længe, tromboseprofylakse bør anvendes.

Interessen for mødets emne blev illustreret ved et stort fremmøde og en livlig og konstruktiv paneldiskussion. Det er indtrykket, at tromboseprofylakse til medicinske patienter bør have langt større bevågenhed end tilfældet er i dag, og at der er et behov for yderligere videnskabelige undersøgelser med henblik på at belyse en række uafklarede forhold.

Mødet var veltilrettelagt og afsluttedes med en middag, hvis væsentligste antitrombotiske bidrag, ifølge formanden for DSTH, vist nok var en god rødvin.

Referencer

Samama MM for the Sirius Study Group. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients. Arch Intern Med 2000; 160: 3415-20.

Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson C-G, Turpie AG, Weisslinger N, for the Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med 1999; 341: 793-800.

Indlæg til Nyhedsbrevet

Alle indlæg fremsendes til DSTH's sekretariat og DSTH tilskynder alle der læser dette blad til fortsat at fremsende indlæg. Vi efterlyser især indlæg der har en generel interesse for vore medlemmer. Autoreferater fra afhandlinger indenfor DSTH's interesseområder kan frit fremsendes og vil blive bragt løbende.

Indlæg vedlægges i elektronisk form sammen med et identisk print af materialet. For at lette det redaktionelle arbejde bør indlægget ikke formateres unødigt (ingen tabuleringer og manuel orddeling). Der må anvendes fed og kursiv samt variation i skriftstørrelsen for at anskueliggøre ønskede fremhævelser, mellemrubrikker og overskrifter m.m. Brug ens markering for det samme gennem hele materialet.

Disketter bedes mærket med forfatterens navn og telefonnummer samt navn og format på filen, der ønskes anvendt. Et RTF, Word eller WP-format som er udarbejdet på PC er at foretrække.

Hvis et grafiske element ikke indgår i et Word eller WP-dokument, bedes det vedlægges som EPS eller TIFF format. Er dette ikke muligt, kan grafiske elementer vedlægges som print (i god kvalitet) til indscanning.

Annoncepriser

Inderside bagside	kr. 24.000
Inderside forside	kr. 24.000
Bagside	kr. 30.000
1/1-side.....	kr. 21.000

Priserne er eksklusiv moms og gælder for et års udgivelse (2001). For enkeltannoncer kontakt venligst sponsorudvalget. Nærmere information om annoncemateriale fås hos: Tuen-media, tlf. 86213000.

Deadlines 2001

3. udgave:	Mandag, 6. august
4. udgave:	Mandag, 1. oktober
5. udgave:	Mandag, 3. december

Materiale sendes til den tekniske redaktør og skal være denne i hænde svarende til deadline (senest mandag morgen): Torben B. Larsen, Åkrogs Strandvej 15 A, 8240 Risskov. Materialet fremsendes på diskette eller CD-rom (WordPerfect, Word eller RTF-format). Gode tegninger kan vedlægges til indscanning. Udvalgte artikler eller PowerPoint præsentationer lægges parallelt ud på DSTH's hjemmeside (www.dsth.dk)

Hjemmesiden (www.dsth.dk)

Indlæg og præsentationer fra private sendes til DSTH's webmaster Torben Bjerregaard Larsen (webmaster@dsth.dk). Materialet vil efter vurdering af bestyrelsen kunne lægges ud på hjemmesiden. Det vil på kontraktvilkår være muligt for Industrien at få præsenteret de nyeste resultater indenfor tromboseområdet. Interesserede bedes kontakte Sponsorudvalget (sponsor@dsth.dk).

Indmeldelse

Navn: _____
Stilling: _____
Arbejdsadresse: _____

Bopælsadresse: _____

Post ønskes sendt til: Arbejdsadressen
Medlemstype: Firmamedlem

Adresseændring

Medlemsnr.: _____
Tlf.: _____
Fax: _____
E-mail: _____
Mobil: _____

Tlf.: _____
Fax: _____
E-mail: _____

Bopælsadressen
 Privat medlem

Dato: _____