

DSTHForum

Medlemsblad for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase



GENERALFORSAMLING

Indkaldelse til DSTH's ordinære generalforsamling:

Læs mere side 7.



Indhold

Nyhedsbrev

- Formanden skriver

Arrangementer

- Videnskabeligt møde:
Trombose og cancer
- Generalforsamling

Oversigtsartikel

- Cancer og venøs thromboembolisme – en multi-disciplinær udfordring

Kort nyt

- Nye medlemmer
- Nyt fra Webudvalget



www.dsth.dk

Formand:

Lars Hvilsted Rasmussen
Aalborg Sygehus Syd, Kardiologisk afdeling S
Hobrovej, 9000 Aalborg

Næstformand:

Jørn Dalsgaard Nielsen
Amtssygehuset i Gentofte,
Koagulationslaboratoriet
Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup

Sekretær:

Morten Schnack Rasmussen
H:S Hvidovre Hospital
Kirurgisk Gastroenterologisk afdeling
Kettegårds Alle 30, 2650 Hvidovre

Kasserer:

Andrea Landorph
H:S Hvidovre Hospital, Reumatologisk Klinik
Kettegårds Alle 30, 2650 Hvidovre

Øvrige bestyrelse:

Torben B Larsen
Koagulationslaboratoriet
Aalborg Sygehus Syd, Klinisk Biokemisk afdeling
Hobrovej, 9000 Aalborg

Erling Falk
Koronar-Patologisk Forskningsenhed,
B-Forskning, Skejby Sygehus
Brendstrupgårdsvej 8200 Århus N

Jørgen Gram
Klinisk Biokemisk afd., Centralsygehuset Esbjerg
Østergade 80, 6700 Esbjerg

Suppleant:

Søren Paaske Johnsen
Århus Universitet
Institut for Epidemiologi og Socialmedicin
Vennelyst Boulevard, 8000 Århus C

DSTH-Forum – nr. 4/2001

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH).
Grundlagt 1993.

DSTH-Forum udgives af Dansk Selskab for Trombose og
Hæmostase. Bladet udkommer fem gange årligt.
ISSN 1397-8225

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 26.

Kære medlemmer

"Nu falmer skoven trindt om land,
og fuglestemmen daler,
nu storken flyver over strand,
ham følge viltre svaler".

Med Grundtvigs smukke tekst til en af vore aller- mest populære efterårssange, er vi for alvor gået ind i efteråret. DSTH kan se tilbage på en række flotte arrangementer gennem året (se dem på hjemmesiden), og vanen tro har vi haft en livlig kursusaktivitet. Årets sidste kursus er et kursus for forsknings interesserede sygeplejersker. Dette er en nyskabelse, idet der ikke tidligere har været afholdt et lignede kursus. Kurset er allerede kraftigt over- tegnet, og det er planen at gentage kurset i 2002. Det er vigtigt at det videnskabelige miljø omkring DSTH styrkes, og derfor er det os en særlig glæde at kunne være med til at styrke den indsigt der er så nødvendig for alle de faggrupper der arbejder med lægevidenskabelig tromboseforskning - i dette tilfælde de mange projekt- og forskningssygeplejer- sker der arbejder rundt om på landes sygehuse.

Årets sidste videnskabelige møde er et videnskabe- lig møde om cancer og trombose. Dette er et af de problemområder DSTH i år har sat fokus på, ikke mindst under det sidste, DSTH's årsmøde. I dette nummer af DSTH Forum., er vi meget stolte af at kunne præsentere en interessant artikel om emnet, skrevet af bl.a. Søren Paaske Johnsen og Henrik Toft Sørensen der er nogle af de mest aktive for- skere indenfor området i Danmark.

Efter det videnskabelige møde har vi DSTH's ordi- nære generalforsamling, denne gang i Århus (se side 7). Det er vigtigt at medlemmerne møder op til disse arrangementer, og denne gang er det ekstra vigtigt da der er 4 bestyrelsesmedlemmer på valg.

Jeg vil også gerne takke indlægsholderne til den nye klaringsrapport om Praktiske aspekter ved per- oral AK-behandling, og det glæder mig at det er medlemmer af DSTH der er med til at fremme et højt fagligt niveau, når det gælder indsatsen for patienter med trombose sygdomme.

Der har været en stor interesse for DSTH's elektro- niske Nyhedsbrev, "FAX Trombotica" som er endnu en måde at nå hurtigt ud til medlemmerne med information om arrangementer og sidste nyt fra selskabet.

Vi går vinteren i møde, og jeg ser frem til at kun- ne stille en ny aktiv bestyrelse i DSTH, så den store aktivitet der kendetegner selskabet kan fastholdes. Jeg vil samtidig takke Erling Falk, Jørgen Gram, Morten Schnack Rasmussen og Torben Bjerregard Larsen, der nu går ud af bestyrelsen efter fire års aktivt bestyrelsesarbejde, for deres indsats for DSTH. Den afgående bestyrelse ved hvor stort et arbejde det er at få et stort videnskabeligt selskab som DSTH til at fungere, og jeg håber den nye bestyrelses sammensætning vil kunne leve op til disse store krav.

De bedste hilsener

Lars Hvilsted Rasmussen, Formand for DSTH



Kalenderen

www.dsth.dk

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

Videnskabeligt Møde

Trombose og Cancer

v. Overlæge, Professor, dr.med, Ph.D Henrik Toft Sørensen

Sted: Auditorium 3, bygning 1252-204 (Auditoriehuset), Universitetsparken, Århus

Tid: Torsdag 22. november 2001, kl. 16.15-17.00

Pause med forfriskninger 17.00-17.30, og efterfølgende:

DSTH's ordinære

Generalforsamling

17.30-19.00

Program

1. valg af dirigent
2. formandsberetning
3. beretning fra eventuelle udvalg
4. forelæggelse af revideret regnskab
5. valg til bestyrelsen
6. fastlæggelse af kontingenter
7. eventuelt.

Der er 4 bestyrelsesmedlemmer på valg. Bestyrelsen udsender indbydelse til medlemmerne individuelt, og her vil forelægge en prioriteret liste fra bestyrelsen. Alle læger kan opstille til DSTH's bestyrelse.

Kort nyt:

Fra Webudvalget

Det elektroniske Nyhedsbrev FAX Trombotica er nu i drift og vi har haft en pæn tilmelding til funktionen. Hvis du ønsker løbende orientering om aktiviteter i DSTH, og ønsker at være blandt de første til at modtage tilbud om kurser og aktiviteter, sker det via FAX Trombotica. FAX Trombotica er kun tilgængelig for DSTH's medlemmer, og man kan skrive sig på mailinglisten under "Indmeldelse" på www.dsth.dk. Vi håber fortsat at rigtig mange vil benytte sig af dette tilbud.

Hjemmesiden er netop blevet opdateret med nye PowerPoint præsentationer og vi arbejder i øjeblikket på en forbedret udgave af søgefunktionen på hjemmesiden.

*Torben Bjerregaard Larsen
WEB-master.*



Kort nyt:

Nye medlemmer

- 478 Rut Kristensen, 8600 Silkeborg
- 479 Helle K. Iversen, 2600, Glostrup
- 480 Anders Hansen, 1304, København K
- 481 Dorrit Andersen, 2820 Gentofte
- 482 Helle Hempel, 2300 København S
- 483 Jette Buhl Steentoft, 8520 Lystrup
- 484 Connie Kaasgaard, 8382 Hinnerup
- 485 Mette Braads, 8230 Åbyhøj
- 486 Marianne Christensen, 2100 København Ø
- 487 Lene Beck, 2650 Hvidovre
- 488 Niels-Erik Larsen, 2600 Glostrup
- 489 Ulla Borup Hemingsen, 2400 København NV
- 490 Conny Jacobsen, 7300 Jelling
- 491 Lisbeth Bredal Petersen, 8000 Århus C
- 477 Per Bruun Andersen, 2820 Gentofte
- 36 Hanne Diget, 9000 Aalborg
- 492 Karen Mittet, 2970 Hørsholm
- 493 Charlotte Lindgreen, 3450 Allerød
- 494 Mette Mollerup, 5000 Odense C
- 495 Marie Johanessen, 2820 Gentofte
- 496 Hannah Gottschalck, 3000 Helsingør
- 497 Lena Hornum, 3000 Helsingør

Cancer og venøs thromboembolisme - en multidisciplinær udfordring

Søren Paaske Johnsen, Bente Nørgård, Henrik Toft Sørensen
Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitet

I 1865 rapporterede Armand Trousseau om tilfælde af episodisk migratorisk tromboflebitis blandt patienter med cancer (1). Siden da har talrige studier på både dyr og mennesker vist, at cancer og venøs tromboembolisme (VTE) er associerede sygdomsenheder. Tromboembolisk sygdom, inkl. både venøs og arteriel trombose og embolisme, ses således hyppigt blandt patienter med cancer og er den næstvigtigste dødsårsag i denne patientgruppe (2-4). Endvidere synes den forøgede forekomst af VTE ikke alene begrænset til patienter med kendt cancer, idet VTE også kan optræde som prædikator for en endnu ikke erkendt cancer (5,6).

Udover det helt korte tidsperspektiv, har der indtil fornylig imidlertid kun eksisteret begrænset viden om sammenhængen mellem cancer og VTE, f.eks. risikoen for cancer efter en VTE episode eller prognosen for cancer diagnosticeret i forbindelse med eller efter en VTE episode. Endvidere har der været meget få publicerede data vedrørende effekten af antitrombotisk behandling på neoplastiske processer især i forhold til relevante kliniske endemål som nydiagnosticeret cancer og mortalitet. Mange aspekter af forholdet mellem cancer og VTE, inkl. den tilgrundliggende patofysiologi, er således stadig delvist ukendte.

I denne artikel vil vi fokusere på sammenhængen mellem cancer og VTE og specielt på VTE som markør og prognostisk faktor for cancer samt på det antineoplastiske potentiale af antitrombotisk behandling.

Patogenese

Patogenesen bag VTE hos patienter med cancer er kompleks og multifaktoriel, idet den involverer alle tre elementer af "Virchows triade", d.v.s. beskadigelse af karvæggen, stase samt ændringer i blodets sammensætning (5-7).

gelse af karvæggen, stase samt ændringer i blodets sammensætning (5-7).

Beskadigelse af karvæg

Beskadigelse af endotelet med efterfølgende blodlæggelse af protrombotisk materiale kan ske som en direkte følge af vaskulær invasion af maligne celler eller ved frisætning af permeabilitetsøgende faktorer produceret af maligne celler (5). Endvidere er karvægsbeskadigelse opstået i forbindelse med kirurgisk behandling, kemoterapi og anlæggelse af centrale venekatetre vigtige exogene årsager til VTE hos patienter med cancer.

Venøs stase

Patienter med cancer har en forøget risiko for venøs stase p.g.a. immobilisering i forbindelse med kirurgi eller udbredt sygdom, obstruktion af blodgennemstrømningen via enten intraluminalt eller ekstraluminalt lokaliseret tumormasse samt øget viskositet af blodet (5,6). Denne stase kan øge risikoen for VTE ved at inducere en øget ekspansion af tissue factor via hypoksisk beskadigelse af endotelet. Endvidere vil den nedsatte blodgennemstrømning formindske muligheden for fortynding og fjernelse af allerede aktiverede koagulationsfaktorer.

Øget koagulationstendens

En række forstyrrelser i forskellige elementer af det hæmostatiske system kan ses hos patienter med cancer, hvilket fører til en øget risiko for VTE:
- Trombocytter: Cancer er både associeret med trombocytose og trombocytopeni. Hertil kommer at der også kan ses en række funktionelle forandringer, f.eks. kan tumorceller inducere trombocyttagregati-

on og aktivering via en øget produktion af trombin eller frisætning af membran glycolipider (8).

-Koagulation: Cancer er hyppigt associeret med en systemisk aktivering af koagulationssystemet. Således udviser mange cancerpatienter tegn på dissemineret intravaskulær koagulation selv i fravær af klinisk erkendt blødning eller trombose (9,10). Både specifikke og uspecifikke årsager kan medføre en sådan aktivering. Tumorceller kan således inducere trombindannelse direkte ved frisætning af prokoagulerende faktorer af malign oprindelse eller indirekte gennem produktion af cytokiner, som aktiverer værtens endotelceller, monocytter eller andre celletyper. Aktiveringen af koagulationssystemet kan dog også være resultatet af en direkte vævskade opstået som følge af voksende tumormasser, f.eks. via obstruktion af en bronkie eller en ductus. Endvidere kan aktivering af koagulationssystemet også ske som følge af et inflammatorisk værtsrespons rettet mod tumoren efter frisætning af mucin i blodcirkulationen eller efter udløsning af et autoimmunt fænomen, f.eks. antikardiolipin antistoffer (9,11). Disse pro-koagulatoriske ændringer kan forstærkes af nedsat koncentration af de naturligt forekommende antikoagulanter, antitrombin III og protein C, som følge af nedsat hepatisk protein syntese (6,8).

Risiko for cancer efter VTE

Adskillige studier har undersøgt sammenhængen mellem VTE og efterfølgende risiko for cancer (12-28). De tidlige studier rapporterede en 2-3 gange øget relativ risiko for cancer i det første år efter en VTE episode, når cases med VTE blev sammenlignet med kontroller, hvor VTE diagnosen var blevet afkræftet (12-15). Risikoen for cancer var endnu

større blandt cases med primær eller idiopatisk VTE sammenlignet med kontroller med sekundær VTE, d.v.s. patienter hvor VTE episoden var associeret med kendte risikofaktorer f.eks. kirurgi, immobilisering, antifosfolipid syndrom m.m. (16-26). En højere risiko blev endvidere rapporteret hos yngre patienter (13,19) og blandt patienter med gentagne VTE episoder (19).

Resultaterne fra disse tidlige studier var dog ikke helt konsistente. Således fandt et studie en øget risiko for prævalent cancer, d.v.s. på tidspunktet for VTE episoden, men ikke nogen øget risiko i tiden efter VTE (14), mens et andet studie ikke fandt nogen øget risiko udover de første 6 måneder efter VTE (15). Denne inkonsistens imellem studierne skulle ses i sammenhæng med studierne begrænsede størrelse, hvilket oftest resulterede i risikoestimer præget af stor statistisk usikkerhed. Endvidere var de fleste af disse studier ikke populationsbaserede og havde som følge heraf begrænset generaliserbarhed.

To store registerbaserede skandinaviske follow-up studier har senest givet en mere klar dokumentation af associationen mellem primær VTE og udviklingen af cancer, herunder muliggjort at studere associationen for specifikke cancertyper (27,28): Baron et al. anvendte det svenske Landspatientregister og Cancerregister til at identificere 61.998 patienter med VTE uden tidligere cancer, som blev indlagt på svenske hospitaler mellem 1965 og 1983 (27). Incidensen af cancer blandt VTE patienter blev beregnet og sammenlignet med forekomsten i baggrundsbefolkningen. Patienterne havde en gennemsnitsalder på 63,9 år og 51% var mænd. Gennemsnitsåret for indlæggelse med VTE var 1978. Der blev i kohorten diagnosticeret 2.509

cancertilfælde samtidig eller i løbet af det første år efter patienternes episode med VTE, hvilket svarer til en standardiseret incidens rate ratio (SIR) på 4,4 (95% konfidensinterval (KI): 4,2-4,6). SIR var for polycytæmia vera 12,9 og for både lever-, pancreas-, ovarie- og hjerne-cancer over 5,0. Risikoen var signifikant højere blandt patienter under 65 år sammenlignet med patienter over 65 år (27).

Et lignende dansk registerstudie var baseret på 15.348 patienter med primær dyb vene trombose og 11.305 patienter med lungeemboli identificeret i det danske Landspatientregister (28). Via cpr nr. blev alle patienter koblet til Dødsårsagsregisteret og Cancerregisteret (28). Både for patienter med dyb vene trombose (SIR=2,1; 95% KI: 1,9-2,4) og lungeemboli (SIR=2,3; 95% KI: 2,0-2,7) var risikoen for cancer forøget i det første års follow-up. Associationen mellem VTE og cancer var særlig udtalt for pancreas-, ovarie-, lever- og hjerne-cancer. Derimod fandtes ingen association med bryst-, urinblære- og rectumcancer samt malignt melanom. Blandt de patienter, som blev diagnosticeret med cancer i løbet af det første år efter en VTE episode, havde 40% fjernmetastaser (sammenlignet med 29% i en køns- og aldersmatchet population af patienter med samme type cancer, men uden forudgående VTE), 25% havde regional spredning og 36 % havde ingen spredning. Både det svenske og det danske studie viste en 10% til 30% øget langtidsrisiko for cancer udover det første års follow-up (27,28).

Prognose af cancer associeret med VTE

På trods af den øgede risiko for at blive diagnosticeret med cancer efter en episode med VTE er det endnu uklart, hvorvidt denne sammenhæng har

implikationer for det kliniske forløb af cancersygdommen hos patienter med VTE eller for prognosen for patienter diagnosticeret med cancer i forbindelse med eller efter en episode med VTE.

Prandoni et al. har tidligere rapporteret, at 54 ud af 84 patienter som havde fået diagnosticeret cancer samtidig med eller efter en episode med VTE, var døde inden for en 8 års follow-up periode (29). Studiet var dog uden en kontrolgruppe. I en post hoc analyse fra et diagnostisk studie omfattende 399 patienter med lungeemboli (hvoraf 73 havde cancer) var cancer den vigtigste dødsårsag i året efter lungeembolien (30). Disse 2 små studier indikerer, at cancer hos patienter med VTE er associeret med en dårlig prognose. Dette emne er siden blevet undersøgt mere detaljeret i et dansk studie baseret på en kobling af Landspatientregisteret, Cancerregisteret og Dødsårsagsregisteret (31). I forbindelse med studiet blev der etableret 3 kohorter afhængig af intervallet mellem VTE episoden og en cancerdiagnose: patienter som blev diagnosticeret med cancer i forbindelse med indlæggelse for VTE (n=668), patienter som blev diagnosticeret med cancer indenfor det første år efter indlæggelse for VTE (n=560), og endelig patienter som blev diagnosticeret med cancer 1 til 17 år efter indlæggelse for VTE (n=1907). For hver af de 3 kohorter af cancerpatienter med tidligere VTE blev der herefter udvalgt en tilfældig stikprøve af cancerpatienter uden tidligere VTE fra Cancerregisteret. Disse kontrolgrupper blev individuelt matchet til cases i forholdet 1:10 på cancertype, alder, køn og årstal for diagnose af cancer med henblik på overlevelsesanalyse.

Patienter som blev diagnosticeret med cancer indenfor 1 år efter en episode med VTE havde oftere

udbredt cancer på diagnosetidspunktet sammenlignet med cancerpatienter uden tidligere VTE. Prævalens ratioen af fjernmetastaser var således henholdsvis 1,26 (95% KI: 1,13-1,40) blandt patienterne diagnosticeret med cancer samtidig med VTE, og 1,23 (95% KI: 1,08-1,40) blandt patienter diagnosticeret med cancer indenfor det første år efter VTE.

Blandt patienterne, hvor cancer blev diagnosticeret i forbindelse med indlæggelse for VTE, var kun 12% i live efter 1 år sammenlignet med 36% i kontrolgruppen, hvilket svarer til en mortalitets ratio på 2,5 (95% KI: 2,3-2,7). Patienter, som blev diagnosticeret med cancer op til 1 år efter indlæggelse for VTE, havde også en relativ dårlig prognose, idet mortalitets ratioen indenfor det første år var 1,4 (95% KI: 1,2-1,5) og 1,3 (95% KI: 1,2-1,4) for hele follow-up perioden. Overlevelseskurven for hele follow-up perioden for patienter, som blev diagnosticeret med cancer mere end 1 år efter VTE, var derimod næsten identisk med kontrolgruppens.

Når resultaterne af disse epidemiologiske studier skal fortolkes, er det vigtigt at være opmærksom på studiernes styrker og svagheder. Alle studierne var store og populationsbaserede med komplet follow-up. Udskrivelsesdiagnoserne er dog ikke altid korrekte, og det anslås således, at 10% til 20% af VTE tilfældene i de skandinaviske registre er misklassificerede (32). Denne misklassifikation vil dog føre til en undervurdering af både risiko og prognose for efterfølgende cancer. Brugen af rutinemæssigt indsamlede data kan dog også i sig selv være en styrke, idet det kan udelukkes, at studiet i sig selv har påvirket den diagnostiske proces (30,31).

Screening for cancer hos patienter med VTE

I forbindelse med overvejelser vedrørende screening for okkult cancer hos patienter med VTE af ukendt årsag må generelle fordele og ulemper ved screeningsprogrammer inddrages. Det største forbehold mod at tilbyde en omfattende "screeningspakke" til patienter med VTE af ukendt årsag består i, at "cost-benefit" forholdet ved et sådant tiltag ikke er endeligt klarlagt. Ved evalueringen af et omfattende screeningsprogram bør en række aspekter vurderes, herunder pris, præcision af screeningsmetode, potentiel gevinst ved tidlig diagnose samt de psykologiske og fysiske belastninger ved screening for okkult cancer, inkl. falsk positive fund (33). Omkostningerne og ubehaget ved en omfattende screeningsprocedure kan være store, men i den konkrete problemstilling er det måske mere relevant at være opmærksom på at omfang samt type af screening som i givet fald skulle tilbydes patienter med ukendt VTE, ikke umiddelbart er kendt. Således er effektive screeningsværktøjer med tilstrækkelig høj sensitivitet og specificitet ikke tilgængelige for de fleste af de cancerformer som synes associeret med VTE, f.eks. lever-, pancreas- og ovariecancer (27,28).

Selv om et omfattende screeningsprogram evt. kunne diagnosticere tidlig malign sygdom, er man nødt til omhyggeligt at overveje, hvorvidt resultatet vil indvirke positivt på overlevelsen og livskvaliteten for den enkelte patient. Mange patienter har således fjernmetastaser på diagnosetidspunktet for deres cancer (28), hvilket gør det svært at bestemme gevinsten af en canceropsporing og omfattende screening for cancer hos patienter med VTE synes således ikke umiddelbart oplagt. I studiet af Sørensen et al. skulle 26.000 patienter således screenes for at finde 304 ekstra cancere (28), og

Nordstrom et al. fandt, at omfattende screening af ca. 1.300 patienter kun i to tilfælde førte til en tidlig detektion af cancer med heraf følgende positiv behandlingsmæssig konsekvens (15).

Endelig bør de psykologiske og fysiske konsekvenser af et omfattende screeningsprogram overvejes. Således kan en symptomfri cancer vise sig at være inoperabel eller på anden måde behandlingsresistent, eller en tumor mistænkt for malignitet kan vise sig at være benign (34).

Selv hvis cancerer som er associeret med VTE bliver diagnosticeret v.h.a. omfattende screeningsprocedurer som f.eks. CT scanning, ultralydsscanning, gastrointestinal endoskopi eller detektion med tumormarkører, er disse procedurer kun acceptable, såfremt diagnosticeringen er forbundet med en forøget langtidsoverlevelse. Aktuelt er der ikke konklusiv evidens for tilstedeværelsen af en sådan overlevelsesgevinst ved omfattende screeningsprogrammer (6,33). Dog må man mistænke okkult cancer hos patienter med VTE af ukendt årsag og derfor ofte gennemføre en række simple, ufarlige og billige screeningsundersøgelser, idet den absolute risiko for en cancerdiagnose er 2-4% indenfor det første år efter en episode med VTE (27,28). Afgørelsen om at foretage yderligere diagnostiske undersøgelser bør således baseres på en klinisk vurdering, som f.eks. kunne basere sig på medicinsk anamnese, en objektiv undersøgelse, rutinemæssige blodprøver samt et røntgen af thorax (6,15,34).

Antineoplastisk effekt af antitrombotisk behandling

En betydelig mængde videnskabelige undersøgelser har vist, at koagulationssystemet er impliceret i udviklingen af cancer. Således kan både tumor

proliferation, invasion og metastasering faciliteres på forskellig vis af koagulationssystemet. Tumorceller og trombocytter kan interagere, hvilket kan medføre øget permeabilitet af karvæggen og efterfølgende stimulation af tumorcellers vækst og motilitet (35). Endvidere kan aktivering af koagulationskaskaden medføre øget angiogenese samt aflejring af fibrin på tumorvævet, som herefter er beskyttet mod angreb fra inflammatoriske celler (35,36). Endelig kan trombin stimulere cellemigration, stimulere autokrin produktion af vækstfaktorer, lokalt forhindre nedbrydning af fibrin samt formentlig selv virke som en vækstfaktor (35). Disse forhold har medført eksperimentel brug af en lang række antitrombotika inkl. heparin, peroral antikoagulationsbehandling samt trombocythæmmere i både dyremodeller og hos patienter med henblik på at studere effekten i forhold til profylakse og behandling af forskellige cancerformer (35).

Heparin

Hæmning af tumorvækst i dyremodeller ved behandling med heparin blev første gang rapporteret i 1930 (37,38). Efterfølgende dyrestudier har bekræftet, at heparin kan hæmme cancerspredning og forstærke effekten af en række behandlinger inkl. behandling med alkylende stoffer, interferon, tumor necrosis factor og alfa-2-glykoprotein (38). Der er dog kun gennemført få randomiserede undersøgelser vedr. behandling af cancerpatienter med heparin alene eller i kombination med andre stoffer. I en række studier vedr. patienter med colon cancer er der, dog baseret på post-hoc analyser, fundet en øget overlevelse hos de patienter, som blev behandlet med heparin perioperativt sammenlignet med kontroller (38-41). Endvidere har

resultaterne fra de få mindre randomiserede studier som endnu er gennemført vedr. heparinbehandling til patienter med cancer været opløftende og indikeret, at heparinbehandling kan føre til tumorregression og en forlænget overlevelse, i det mindste hos patienter med småcellet lungecancer (42,43). Interessen for heparins antineoplastiske potentiale er blevet yderligere stimuleret af en række meta-analyser af randomiserede kliniske undersøgelser, som sammenligner ufraktioneret heparin (UFH) og lav-molekylær-vægt heparin (LMWH) i behandlingen af VTE (44-46). Resultaterne af disse meta-analyser viser samstemmende en reduktion i mortaliteten efter 3 måneders follow-up blandt cancerpatienter behandlet med LMWH sammenlignet med UFH selv efter justering for alder, køn og type af primær cancer (Odds Ratio (OR)= 0,62; 95% KI: 0,36-1,08) (46). Disse observationer bekræftes af en nyligt publiceret mindre klinisk kontrolleret undersøgelse, som sammenlignede UFH og LMWH behandling hos patienter med ovariecancer, som viste en tendens til forbedret overlevelse blandt de patienter, som blev behandlet med LMWH (47). Forskellen i dødelighed i disse studier kunne ikke tilskrives forskelle i forekomst af nye tromboemboliske episoder eller blødningskomplikationer. En række klinisk kontrollerede studier, som også omfatter danske patienter vedr. behandling af cancerpatienter med LMWH, forventes publiceret i løbet af de kommende år, inkl. studier vedr. peroperativ og generel tromboprolaktisk behandling (f.eks. Rasmussen MS et al, Eroxacan II, TOPIC I og II, INVEST), manifest VTE behandling (CLOT, ONCENOX, LITE/HOME LITE) samt generel overlevelse (FAMOUS og MALT). De patofysiologiske mekanismer bag den tilsyneladende

dende forskel i antineoplastisk effekt mellem LMWH og UFH er endnu ikke afklaret, men kan skyldes at LMWH mere effektivt forhindrer cancer metastasering ved inhibition af angiogenese, mindre omfang af trombocytaktivering samt mindre udtalt evne til at mediere vaskulær permeabilitet (38).

Peroral antikoagulansbehandling

Behandling af cancerpatienter med vitamin K antagonist er blevet undersøgt i en række studier inkl. et mindre antal klinisk kontrollerede forsøg (35).

I et klinisk kontrolleret forsøg blandt patienter med småcellet lungecancer, blev warfarin således givet som tillæg til cytotoxisk kemoterapi og strålebehandling (48,49). Warfarin var associeret med en forlænget overlevelse (median overlevelse i warfarin gruppen var 49,5 uger sammenlignet med 23,0 uger i kontrolgruppen) og forlænget tid til recidiv. I modsætning hertil blev der ikke fundet nogen forskel i overlevelse hos patienter med ikke-småcellet lungecancer eller hos patienter med colon-, hoved- og hals- samt prostatacarcinom (49,50). Forskellen i behandlingseffekt mellem de forskellige cancerformer kan være relateret til den udtalte evne til trombindannelse, som ses hos tumorceller ved småcellet lungecancer (9). Den positive effekt af warfarin hos patienter med småcellet lungecancer blev senere bekræftet i et andet mindre klinisk kontrolleret studie (51). Et tredje klinisk kontrolleret studie af warfarinbehandling hos patienter med småcellet lungecancer fandt også en tendens til en bedre overlevelse i den warfarin behandlede gruppe, men forskellen var ikke statistisk signifikant ($p=0,12$) (52). Den

mindre udtalte behandlingseffekt der blev fundet i dette studie, sammenlignet med de tidligere studier, kan måske forklares med, at patienterne havde mindre fremskreden cancer og samtidig modtog mere intensiv kemoterapi og strålebehandling. Dette har formentlig medført en øget dannelse af trombin, hvilket kan have mindsket den beskedne antikoagulerende effekt af warfarin (52,53). Peroral antikoagulansbehandling kan, udover at bedre prognosen for patienter med dissemineret cancer, også spille en rolle for carcinogenese og tidlig tumor vækst (53). Således fandt Schulman et al. i en nyligt publiceret post hoc analyse fra et klinisk kontrolleret studie en højere incidens af nydiagnosiceret cancer blandt patienter med VTE, som var randomiseret til 6 ugers peroral antikoagulansbehandling sammenlignet med de patienter, som var randomiseret til 6 måneders behandling peroral antikoagulansbehandling (OR= 1,6; 95% KI: 1,1-2,4) (32). Forskellen i cancerforekomst skyldes primært en lavere incidens af urogenitale cancer blandt patienter randomiseret til 6 måneders behandling (28 tilfælde ved 6 ugers behandling versus 12 tilfælde ved 6 måneders behandling) (OR= 2,5; 95% CI: 1,3-5,0).

Trombocythæmmere

En betydelig mængde videnskabelige studier inkl. studier på dyremodeller og kliniske studier indikerer, at acetylsalicylsyre og andre nonsteroidale antiinflammatoriske farmaka (NSAID) reducerer risikoen for colorektalcancer og muligvis også andre former for cancer (35,54). Adskillige epidemiologiske undersøgelser inkl. både case-kontrol og follow-up studier har rapporteret en 40% til 50% reduktion i risikoen for colorektalcancer blandt

individer som regelmæssigt tager acetylsalicylsyre (54). Indtil nu har man kun i et randomiseret klinisk kontrolleret studie undersøgt effekten af acetylsalicylsyre i forhold til risikoen for udvikling af colorektal cancer (55). Der blev ikke fundet nogen effekt i studiet, men det skal dog bemærkes, at studiet oprindeligt var designet til at undersøge effekten af acetylsalicylsyre som primær profylakse mod iskæmisk hjertesygdom, og at acetylsalicylsyre-redosis, behandlingens længde og længde af follow-up periode var utilstrækkelig til at undersøge en effekt på invasive tumorer (54,55). Færre studier har beskæftiget sig med associationen mellem brug af andre NSAID præparater end acetylsalicylsyre og risiko for colorektalcancer, men den beskyttende effekt i de publicerede observationelle studier har formentlig et tilsvarende omfang, d.v.s. en ca. 40% risikoreduktion (54,56). Den antineoplastiske effekt af NSAID præparater er også blevet undersøgt blandt patienter med familiær adenomatøs polyposis, som er en tilstand, der er associeret med en næsten 100% absolut risiko for colorektalcancer. Adskillige observationelle studier og 3 klinisk kontrollerede undersøgelser har vist, at brug af sulindac er associeret med en reduktion i antallet af colorektale polypper (54). Et nyligt publiceret klinisk kontrolleret studie indikerer at celecoxib, som er en selektiv COX-2 inhibitor, også reducerer antallet af polypper hos patienter med familiær adenomatøs polyposis (57). Mekanismerne bag den antineoplastiske effekt af acetylsalicylsyre og andre NSAID præparater er ikke kendt, men inhibition af cyclooxygenase-1 og cyclooxygenase-2, som er katalytiske enzymer involveret i prostaglandin syntesen, er formentlig af betydning, f.eks. via ændringer i produktion og

frisætning af prostacyclin og tromboxan A₂ (35,54), som er af betydning for trombocytaktivering og dermed det hæmostatiske system. Både acetylsalicylsyre og andre NSAID præparater kan dog påvirke den neoplastiske proces på anden vis, f.eks. ved at stimulere apoptose ved at hæmme aktiveringen af nuclear factor- κ B, og ved at interferere med bindingen af peroxisom-proliferator-aktiveret receptor α til DNA (54).

Konklusioner

I gennem de seneste år har multidisciplinær forskning indenfor epidemiologi, molekylærbiologi og dyreeksperimentelle modeller bidraget betydeligt til vor viden vedr. sammenhængen mellem cancer og VTE. En omfattende mængde videnskabelig data har vist, at cancer med sikkerhed er tæt forbundet med forstyrrelser i det hæmostatiske system og en øget risiko for VTE. Nylige epidemiologiske studier har bidraget med kvantitative estimater af risiko og prognose for cancer i forbindelse med VTE. Disse fund kan have implikationer for den daglige kliniske håndtering af patienter med VTE og patienter med cancer i form af screening for cancer hos patienter med VTE og overvejelser vedr. valg af behandlingsstrategi hos patienter med cancer. Omfattende screeningsprogrammer kan dog ikke aktuelt anbefales generelt til patienter med VTE. En række fremskridt i forståelsen af de patofysiologiske mekanismer bag associationen mellem cancer og VTE har blotlagt en række forskellige potentielle angrebepunkter for fremtidig intervention. Dette understøttes af en serie lovende resultater fra post-hoc analyser fra klinisk kontrollerede studier samt en række regelrette mindre klinisk kontrollerede studier, hvor antitrombotisk behand-

ling har vist sig at være associeret med en bedre overlevelse hos cancerpatienter og endda en lavere risiko for primær cancer hos raske. Før disse fund kan implementeres i daglig klinisk praksis, bør resultater fra omhyggeligt planlagte og velgennemførte klinisk kontrollerede undersøgelser dog være til rådighed, idet effekten af antitrombotisk behandling sandsynligvis vil variere afhængig af cancertype, udbredelse og diverse patientkarakteristika.



Referencer

1. Plegmasia alba dolens. In: Trousseau A. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. Cormack JR, trans. London: New Sydenham Society, 1872, side 281-95.
2. Dhami MS, Bona RD. Thrombosis in patients with cancer. *Postgraduate Med* 1993; 93: 131-40.
3. Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 499-530.
4. Donati MB. Cancer and thrombosis. *Haemostasis* 1994; 24: 128-31.
5. Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, Goldhaber SZ. Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J* 1996; 132: 850-5.
6. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999; 84: 437-45.
7. Salzman EW, Hirsh J: Epidemiology, pathogenesis, and natural history of venous thrombosis. In Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds): *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. JB Lippincott, Philadelphia, USA, 1993, side 1275-98.
8. Johnson MJ. Bleeding, clotting and cancer. *Clin Oncol* 1997; 9: 294-301.
9. Zacharski LR, Wojtukiewicz MZ, Constantini V, Ornstein DL, Memoli VA. Pathways of coagulation/fibrinolysis activation in malignancy. *Semi Thromb Hemostat* 1992; 18: 104-16.
10. Nand S, Fisher SG, Salgia R, Fisher RI. Haemostatic abnormalities in untreated cancer. Incidence and correlation with thrombotic haemorrhagic complications. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1998-2003.
11. Zuckerman E, Toubi E, Golan TD, Rosenwald-Zuckerman T, Sabo E, Shmuel Z, Yeshurun D. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer* 1995; 72: 447-51.
12. Gore JM, Appelbaum JS, Greene HL, Dexter L, Dalen JE. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1982; 96: 556-60.
13. Goldberg RJ, Seneff M, Gore JM, Anderson FA Jr, Greene HL, Wheeler HB, Dalen JE. Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 251-3.
14. Griffin MR, Stanson AS, Brown ML, Hauser MF, O'Fallon WM, Anderson HM, Kazmier FJ, Melton LJ 3rd. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Risk of subsequent malignant neoplasms. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1907-11.
15. Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, Bergquist D, Kjellstrom T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *Br Med J* 1994; 308: 891-4.
16. Aderka D, Brown A, Zelikovski A, Pinkhas J. Idiopathic deep venous in an apparently healthy patient as an premonitory sign of occult cancer. *Cancer* 1986; 57: 1846-9.
17. Monreal M, Salvador R, Soriano V, Sabria M. Cancer and deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1988; 148: 485.
18. Monreal M, Lafoz E, Casals A, Inaraja L, Montserrat E, Callejas JM, Martorell A. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a systematic approach. *Cancer* 1991; 67: 541-5.
19. Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, Cuppini S, Noventa F, ten Cate JW. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-33.
20. Monreal M, Casals A, Boix J, Olazabal A, Montserrat E, Ribas Mundo M. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. A prospective study. *Chest* 1993; 103: 816-9.
21. Bastounis EA, Karayannakis AJ, Makri GG, Alexiou D, Papalambros EL. The incidence of occult cancer: a prospective study. *J Intern Med* 1996; 239: 153-6.
22. Ahmed Z, Mohuddin Z. Deep vein thrombosis as a predictor of cancer. *Angiology* 1996; 47: 261-5.
23. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, Urrutia A, Sahuquillo JC, Contel E. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemostas* 1997; 78: 1316-8.
24. Achkar A, Laaban JP, Horellou MH, Rabbat A, Conard J, Nataf J. Prospective screening for occult cancer in patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemostas* 1997 (Suppl); OC-1564.
25. Hettiarachchi RJK, Lok J, Prins MH, Büller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis. *Cancer* 1998; 83: 180-5.
26. Rajan R, Levine M, Gent M, Hirsh J, Geerts W, Skingley P, Julian J. The occurrence of subsequent malignancy in patients presenting with deep vein thrombosis: results from a historical cohort study. *Thromb Haemost* 1998; 79: 19-22.
27. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998; 351: 1077-80 [Erratum, *Lancet* 2000; 355:758].
28. Sørensen HF, Møllekjær, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 1169-73.
29. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.

30. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, Schwartz JS, Thompson BT, Popovich J Jr, Hobbins TE, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-5.
31. Sørensen HT, Møllekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-50.
32. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 342: 1953-8.
33. Buller H, Cate JWT. Primary venous thromboembolism and cancer screening. *N Engl J Med* 1998; 17: 1221-22.
34. Prins MH, Lensing AWA, Hirsh J. Idiopathic deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1310-2.
35. Hejna M, Raderer M, Zielinski CC. Inhibition of metastases by anticoagulants. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 22-36.
36. Zielinski CC, Hejna M. Warfarin for cancer prevention. *N Engl J Med* 2000; 342: 1991-3.
37. Goerner A. The influence of anticlotting agents on transplantation and growth of tumor tissue. *J Lab Clin Med* 1930; 16: 369-72.
38. Ornstein DL, Zacharski LR. The use of heparin for treating human malignancies. *Haemostasis* 1999; 29 (suppl 1): 48-60.
39. Kingston R, Fielding J, Palmer M. Peri-operative heparin: A possible adjuvant to surgery in colo-rectal cancer? *Int J Colorect Dis* 1993; 8: 111-5.
40. Tongren S, Rieger A. The influence of heparin and curable resection on the survival of colon cancer. *Acta Chir Scand* 1983; 149: 427-9.
41. Kakkar A, Hedges A, Williamson R, Kakkar V. Perioperative heparin therapy inhibits late death from metastatic cancer. *Int J Oncol* 1995; 6: 885-8.
42. Elias E, Shulka S, Mink I. Heparin and chemotherapy in the management of inoperable lung cancer. *Cancer* 1975; 36: 129-36.
43. Lebeau B, Chastang C, Brechot J-M, Capron F, Dautzenberg B, Delaisements C, Mornet M, Brun J, Hurdebourcq J-P, Lemaire E. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. *Cancer* 1994; 74: 38-45.
44. Lensing A, Prins M, Davidson B, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparins. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 601-7.
45. Siragusa S, Cosmi B, Piovello F, Hirsh J, Ginsburg J. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996; 100: 269-77.
46. Hettiarachchi RJK, Smorenburg SM, Ginsberg J, Levine M, Prins MH, Büller HR. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999; 82: 947-52.
47. Von Tempelhoff G-F, Dietrich M, Neimann F, Schneider D, Hommel G, Heilmann L. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 456-61.
48. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell Jr CJ, Forcier RJ, Headley E, Kim S-H, O'Donnell JF, O'Dell R, Tornyo K, Kwaan HC. Effect of warfarin on survival in small cell carcinoma of the lung: Veterans Administration study no. 75. *JAMA* 1981; 245: 831-5.
49. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell Jr CJ, Forcier RJ, Headley E, Kim S-H, O'Donnell JF, O'Dell R, Tornyo K, Kwaan HC. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study 75. *Cancer* 1984; 53: 2046-52.
50. Daly L. The first international urokinase/warfarin trial in colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis* 1991; 9: 3-11.
51. Chahinian AP, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Perry MC, Hirsh V, Skarin A, Kopel S, Holland JF, Comis RL, Green MR. A randomized trial of anticoagulation with warfarin and of alternating chemotherapy in extensive small-cell lung cancer by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1989; 7: 993-1002.
52. Maurer LH, Herndon JE, Hollis DR, Aisner J, Carey RW, Skarin AT, Perry MC, Eaton WL, Zacharski LL, Hammond S, Green MR. Randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin for limited-stage small-cell lung cancer: a CALGB study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3378-87.
53. Zacharski LR, Ornstein DL. Venous thrombosis and cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1338.
54. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 1960-8.
55. Sürmer T, Glynn RJ, Lee I-M, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 128: 713-20.
56. Smalley W, Ray WA, Daugherty J, Griffin MR. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of colorectal cancer: a population-based study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 161-6.
57. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RS, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946-52.

Indlæg til Nyhedsbrevet

Alle indlæg fremsendes til DSTH, c/o Torben B. Larsen, Åkrogs Strandvej 15 A, 8240 Risskov, 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 ønske om fremhævelser, mellemrubrikker og overskrifter m.m. Brug ens markering for det samme gennem hele materialet. Redaktionen forbeholder sig dog ret til at foretage typografiske tilretninger af hensyn til bladet samlede layout.

Materiale sendes til den tekniske redaktør og skal være den 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). Disketter bedes mærket med forfatterens navn og telefonnummer samt navn og format på filen, der ønskes anvendt. Gode tegninger kan vedlægges til indscanning. Udvalgte artikler eller PowerPoint præsentationer lægges parallelt ud på DSTH's hjemmeside (www.dsth.dk)

Et grafisk element som indgår i et Word eller WP-dokument, bedes om muligt også vedlagt som EPS- eller TIFF-fil. 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.

Annoncemateriale kan leveres som digitalt materiale (QuarkXpress/lukket EPS-fil vedlagt farveprint eller som film (offset/pos. spejlv. / 60 lin.). Nærmere information om annoncemateriale og -formater fås hos: Tuen-media, tlf. 86213000, e-mail: atom@tuen.dk.

Annoncemateriale sendes til: Tuen-media, Vikær Toften 2B, 8240 Risskov, mrk. DSTH-Forum.

Deadlines 2001/2002

5. udgave 2001:	Mandag, 3. december
1. udgave 2002:	Mandag, 4. februar
2. udgave 2002:	Mandag, 29. april
3. udgave 2002:	Mandag, 4. august
4. udgave 2002:	Mandag, 30. september
5. udgave 2002:	Mandag, 2. december

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: _____