

DSTHForum

Medlemsblad for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase



DSTH har fået ny hjemmeside: www.dsth.dk

Læs mere side 8



Indhold

Afsked

- Formanden skriver

Generalforsamling

- Videnskabeligt møde om alkohol og atherotrombose samt DSTH's ordinære generalforsamling

Mødereferat

- Håndtering af blødning i forbindelse med kirurgi og Nye tromboseprofylaktiske metoder

25 års jubilæum

- Professor, overlæge, dr. med. Jørgen Jespersen

Videnskab og praksis

- Langtidsbehandling med perorale antikoagulantia



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:

Søren Paaske Johnsen
Aarhus Universitet
Klinisk Epidemiologisk Afdeling
Vennelyst Boulevard 6, 8000 Århus C
Telefon: 89 42 60 83 - Fax: 89 42 61 10

Kasserer:

Andrea Landorph
Thorvaldsensvej 18, 2. tv
1871 Frederiksberg

Øvrige bestyrelse:

Steen Elkjær Husted
Århus Amtssygehus
Med. kardiologisk afd. A
Tage Hansens Gade 2, 8000 Århus C

Søren Risom Kristensen
Odense Universitetshospital
Afd. KKA, klinisk biokemi
Søndre Boulevard 29, 5000 Odense C

Lene Hjerrild Iversen
Vejle Sygehus
Organkirurgisk afdeling
Kabeltoft 25, 7100 Vejle

Suppleant:

Niels Bækgaard
Amtssygehuset i Gentofte
Karkirurgisk afdeling B
Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup

DSTH-Forum – nr. 4/2002

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 1602-6918

Forretningsudvalg

Lars Hvilsted Rasmussen
Søren Paaske Johnsen

Nyhedsbrevets redaktion

Bestyrelsen

Teknisk redaktør

Torben Bjerregaard Larsen

Webmaster

Torben Bjerregaard Larsen

Videnskabelig redaktør

Hans Kræmmer Nielsen

Udvalg

PR/Sponsorudvalg

Lars Hvilsted Rasmussen
Steen Elkjær Husted
Andrea Landorph
Søren Paaske Johnsen

WEB-udvalg

Torben Bjerregaard Larsen
(Webmaster)
Lars Hvilsted Rasmussen
Jørn Dalsgaard Nielsen

Juridisk udvalg

Søren Risom Kristensen
Lene Hjerrild Iversen

Kursusudvalg

Lars Hvilsted Rasmussen
Steen Elkjær Husted
Jørn Dalsgaard Nielsen

Fra Sekretariatet

Bemærk ny adresse på sekretariatet:

Aarhus Universitet
Klinisk Epidemiologisk Afdeling
Vennelyst Boulevard 6, 8000 C
Telefon: 89 42 60 83 - Fax: 89 42 61 10

Med venlig hilsen Søren Paaske Johnsen

Se også praktiske informationer side 26.

Kære medlemmer

Sig nærmer tiden, da jeg må væk jeg hører vinterens stemme thi også jeg er kun her på træk og haver anden steds hjemme. Jeg

vidste længe, jeg skal herfra det hjertet ikke betynger og derfor lige glad nu og da på gennemrejsen jeg synger

Hvad kan mon være mere passende end at slutte med St. St. Blichers Sig nærmer tiden her på falde-rebet? Efter 6 år i DSTH's bestyrelse, heraf to år som næstformand og de to sidste år som formand er tiden kommet til at sige farvel til bestyrelses-arbejdet. Det har for mig været en fantastisk spændende tid og en stor personlig tilfredsstillelse samt en kæmpe udfordring, at have været med til at præge udviklingen i DSTH i disse 6 år. Til næste år har selskabet 10 års jubilæum. I de forløbne år har DSTH gennemgået en radikal ændring fra at være en interesseorganisation for en lille gruppe trombose- og hæmostase-interesserede læger med cigar-kasse økonomi og et fotokopieret medlems-blad, til et moderne selskab med snart 600 medlemmer, SE-nummer, et flot medlemsblad i farver og en moderne og velfungerende hjemmeside. DSTH er dog først og fremmest et aktivt selskab der lever i bedste velgående!

DSTH har således igennem flere år tilbudt sine medlemmer en lang række kurser og videnskabelige møder inden for trombose og hæmostase hvert år. En aktivitet som ikke mange andre danske videnskabelige selskaber kan matche! 2002 har således igen været et år med høj aktivitet. I foråret afholdt vi basal kursus i trombose og hæmostase, forsker-kursus for sygeplejersker, det traditionsrige forsker-seminar samt et videnskabelig møde på Hindsgavl Slot - Anticoagulant and antiplatelet therapy in acute coronary syndromes, med to udenlandske kapaciteter på området: Professor Harald Arnesen fra Norge og professor Freek W. Verheugt fra Hol-land. DSTH's årsmøde 2002 havde deltagelse af

mere end 300 tilhørere og er ved at være en institution i sig selv takket være Hans Kræmmer Niensens uforlignelige indsats med arrangementet. I august afholdt DSTH det første inter-nordiske kursus i trombose og hæmostase i forbindelse med afholdelse af XXXV Nordic Conference on Coagulation i Reykjavik på Island, med deltagelse af over 100 kursister fra de nordiske lande. I år blev det nationale behandlingskursus i Praktisk antitrombotisk behandling udvidet til to dage og afholdt på Vejle fjord Kursuscent-er.

I efteråret havde vi i Odense et meget velbesøgt videnskabeligt møde om Håndtering af blødning i forbindel-se med kirurgi og nye tromboseprofylak-tiske metoder. Det sidste videnskabelig møde i år bliver Alkohol og aterotrombose ved professor, dr.med. Morten Grønbæk og afholdes i forbindelse med DSTH's ordinære generalforsamling den 14. november 2002 på Amtssygehuset i Gentofte.

Bestyrelsen har nedsat en redaktionsgruppe for DSTH Forum, hvor Søren Risom Kristensen er udnævnt som ny redaktør efter Hans Kræmmer Nielsen som ikke har ønsket at fortsætte. Dette skulle gerne sikre en kontinuitet for DSTH Forum, og det er planen at bladet fremover skal integreres mere med DSTH's hjemmeside, for at udnytte de muligheder der ligger i det nye medie.

I dette nummer af bladet sender vi en hyldest og et til lykke til professor, dr.med. Jørgen Jespersen i anledning af hans 25. års jubilæum i Ribe Amt. Jørgen Jespersen har profileret dansk forskning

inden for trombose og hæmostase internationalt på fornem vis og har fra selskabet spæde begyndelse og i alle årene stået vagt om og støttet DSTH.

Jeg gerne sige tak for et fantastisk samarbejde med mine gode kolleger og venner i DSTH's bestyrelse, og en særlig tak skal lyde til min gode ven Torben Bjerregaard Larsen, der efter to perioder i bestyrelsen er blevet i kredsen omkring DSTH og har ydet en meget stort indsats med tilrettelæggelse af kurser, som teknisk redaktør for DSTH Forum og som webmaster for DSTH's hjemmeside, der netop har fået endnu et gevaldigt facelift. Dette er sket i et samarbejde mellem Torben og Tuen Media som udgiver DSTH Forum (mere her-

om inde i bladet), og Torben har indvilliget i at fortsætte dette arbejde. Ligeledes en særlig tak til DSTH's sekretær Søren Paaske Johnsen der har ydet en fremragende indsats både i den daglige drift, samt ved tilrettelæggelse af kurser møder og selskabets øvrige arrangementer.

Det er på tide at takke af, og jeg takker alle de personer og organisationer der gennem årene har vist interesse for og støttet DSTH's arbejde. Jeg håber at DSTH fremover må stå lige så stærkt som det gør i dag.

Lars Hvilsted Rasmussen
Formand for DSTH



Videnskabeligt møde og ordinær generalforsamling

14. november 2002, kl. 16.00-19.00, Lille auditorium, Amtssygehuset i Gentofte

16.00-16.10 Velkomst
v. Lars Hvilsted Rasmussen, adm. Overlæge,
Ph.D., formand for DSTH

16.10- 17.00 Alkohol og aterotrombose
v. professor, dr.med. Morten Grønbech

17.00-17.30 Pause med forfriskninger

17.30-19.00 DSTH's ordinære generalforsamling

Valg af dirigent
Formandsberetning
Beretning fra udvalg
Forelæggelse af revideret regnskab

Valg til bestyrelsen, herunder formandsvalg
Redaktør og redaktion for DSTHForum
Fastlæggelse af kontingenter
Eventuelt

Der er 2 bestyrelsesmedlemmer samt 2 suppleanter på valg.
Følgende medlemmer har anmodet om opstilling:

Maja Jørgensen
Hans Rahr
Jesper Stentoft
Lars Ulrik Gerdes

Der er herudover valg til formandsposten. Bestyrelsen indstiller næstformand Jørn Dalsgaard til posten som ny formand.



Pages), som indebærer at hosting af hjemmesiden samt løbende systemopdatering også er dækket af licensaftalen.

Ved hjælp af et simpelt redigeringsværktøj kan man redigere tekst og billeder på allerede eksisterende sider. Ligeledes er det muligt at bygge helt nye sider ud fra foruddefinerede grafiske skabeloner.

Tuen-media leverer de nye grafiske skabeloner, som vil danne baggrunden for hjemmesiden fremover.

Materiale fra det trykte DSTH-Forum opdateres automatisk. Tuen-media opdaterer desuden siden fra dag til dag, når de får materiale fra web-redaktøren. Endelig råder vi over brugeradgange til redigeringsværktøjet, således at udvalgte 'fagredaktører' kan redigere udvalgte områder på hjemmesiden fra egen browser.

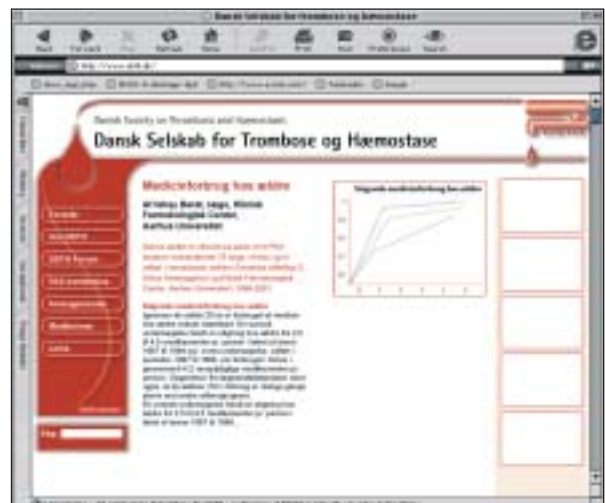
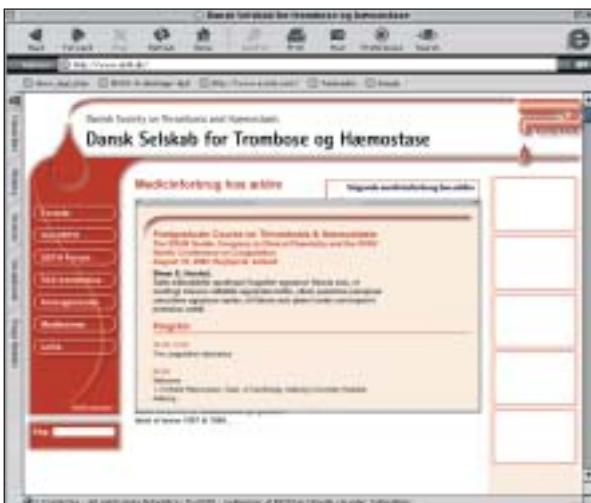
Annoncørkontakt

Som en del af TM InfoLink-konceptet udarbejder Tuen-media desuden salgsmateriale og tekniske annonce-specifikationer, som DSTH kan bruge til præsentation over for vore samarbejdspartnere fra industrien.

DSTH-Forum

Tuen-media tager sig som hidtil af layout, disponering og opsætning af bladet. Tuen-media står desuden for pakning og forsendelse til medlemmerne.

Samlet vil TM Infolink-aftalen således betyde, at vi får løftet selskabets kommunikation samtidig med, at vi fastholder en fornuftig økonomi bag såvel blad som hjemmeside.



Håndtering af blødning i forbindelse med kirurgi og Nye tromboseprofylaktiske metoder

Af Lene Hjerrild Iversen og Søren Risom Kristensen

Indledning: Blødningstyper på kirurgisk afdeling og laboratoriemæssig udredning

Lene H. Iversen, 1. reservelæge, PhD, organkirurgisk afdeling, Vejle Sygehus og Søren Risom Kristensen, overlæge, dr.med., klinisk biokemisk afdeling, Odense Universitetshospital

Lene Hjerrild indledte mødet med at påpege den vigtige skelnen mellem kirurgisk og medicinsk blødning. Den kirurgiske blødning manifesterer sig ved altid at være lokal - enten grundet fx afgledet ligatur eller siveblødning i operationsfeltet. Den medicinske blødning kan være enten lokal eller diffus. Eksempler: Den erhvervede medicinske blødning som ved fx DIC hos multitraumatiserede patienter, den iatrogene medicinske blødning hos patienter i antitrombotisk behandling, og så den medbragte medicinske blødning grundet en defekt i hæmostasen. For at undgå at komme i unødige blødningsproblemer er det obligatorisk at optage en blødningsanamnese hos enhver patient, der skal gennemgå et operativt indgreb.

Søren Risom pointerede, at man må forsøge at afklare, hvilket system i hæmostasen der kan være årsag, når blødning hos en kirurgisk patient menes at være „medicinsk“ (medfødt eller erhvervet). Dvs. med relativt få simple tests vurderes om abnormiteten er i den primære hæmostase (trombocytter og von Willebrand fak-

tor som vurderes med trombocytælling og evt. blødningstid a.m. Ivy), i selve koagulationssystemet (de to globale analyser APTT og Protrombintid), eller en for kraftigt aktiveret fibrinolyse (fx P-D-dimer). Blødningstiden er ikke en superanalyse, men kan være til hjælp i udredningen. APTT kan udover ved faktormangel, være forlænget pga heparintilblanding, lupus antikoagulant (giver sjældent blødningstendens) eller antistoffer mod koagulationsfaktorer. D-dimer vil være mere eller mindre forhøjet efter kirurgisk indgreb, så vurdering kan være vanskelig. Findes abnorme svar suppleres med mere specifikke tests. Primært søges det dog afklaret, hvilket system man skal behandle. Udover trombocyt koncentrat, friskfrosset plasma (evt. faktorpræparat) og Cyklokapron, der hæmmer fibrinolysen, og som også kan understøtte behandling af de øvrige systemer, er der visse mere specielle præparater, som beskrives i det følgende.

Præ-, per- og post-operativ håndtering af patienter i antitrombotisk behandling i forbindelse med kirurgi

Jørn Dalsgaard, overlæge, koagulationslaboratoriet, Amtssygehuset i Gentofte

Kirurgi på patienter i en form for antitrombotisk behandling er et hyppigt problem, da særdeles

mange er i behandling med vitamin K-antagonister (VKA) (ca 40.000) eller acetyl salicylsyre (ASA) (formentlig over 60.000).

Med hensyn til kirurgi og forholdsregler, bør man altid lave en risikovurdering ud fra: risikoen for alvorlige følger efter blødning; risikoen for problemer ved udsættelse af indgrebet, hvis behandlingen er tidsbegrænset; risikoen for ugunstigt forløb ved pausering eller seponering af behandlingen. Risikoen for blødning stiger eksponentielt med stigende INR, mens risiko for tromboemboli afhænger af grundmorbus.

Det meste kirurgi kan foretages ved $INR \leq 2,0$, mens kirurgi med særlig blødningsrisiko bør foretages ved $INR \leq 1,5$. Man kan finde en liste over anbefalet INR-niveau i forbindelse med en række invasive procedurer i konsensusrapporten „Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme“ (Ugeskr Læger 1997; 159: suppl 5).

Når man seponerer AK-behandlingen forud for kirurgi, kan man tage bestik af doseringen, idet en høj dosis antyder en kort halveringstid hos patienten, mens en lav dosis betyder en længere halveringstid. Ved en warfarindosis omkring 5 mg daglig falder INR gennemsnitlig $1/2$ -1 INR-enhed per dag ved seponering, langsommere ved lav vedligeholdelsesdosis. Halveringstiden for phenprocoumon er fire gange længere end for warfarin. Ved seponering af phenprocoumon tager faldet i INR derfor ca 4 gange så lang tid.

Man kan også nedsætte INR ved at give vitamin K efter formlen: $Dosis = 16 - 17 \cdot (\text{ønsket INR} / \text{aktuel INR})$, som gives 36 timer inden operationen samtidig med, at vitamin K- antagonistbehandlingen fortsætter uændret. Man skal være opmærksom på, at maximal virkning af vitamin K først opnås efter 36 timer, dvs. det er en dårlig løsning, hvis akut kirurgi er indiceret. Ved akut kirurgi skal man anvende frisk frosset plasma, hvis INR ønskes nedsat.

Med hensyn til tromboseprofylakse bør man give sædvanlig profylakse, hvis INR er under 1,5, mens det kan undlades, hvis INR er 2 og derover.

Hvis man vil give terapeutisk heparin i stedet for VKA-behandling, bør dosis fordeles på to daglige subkutane injektioner, den sidste 12 timer forud for operationen. På operationsdagen gives heparin i profylaktisk dosis som ved høj-risiko patienter.

Antidot mod heparin er protaminsulfat, som gives i dosis 1 mg pr 100 ie heparin netop indgivet, og som skal reduceres i forhold til, hvor længe efter injektionen af heparin er givet. I forbindelse med hjertekirurgi har man dog fundet, at 0,5 mg pr 100 ie heparin virker lige så godt som 1 mg.

Seponering af ASA forud for hjerteoperation bør gøres i forhold til risikovurdering. Hvis der er stor risiko for infarkt bør man ikke seponere; men hvis man ikke mener risikoen for infarkt er så stor anbefaler Jørn Dalsgaard seponering af ASA 3 døgn før operationen (ikke evidensbaseret, men pragmatisk). Hvis patienten får clopidogrel er det



fundet, at seponering heraf 5 dage forud for operation resulterer i en blødning, der ikke er større end hos patienter uden behandling.

Medikamentel behandling af blødning i forbindelse med kirurgi

Jørgen Ingerslev, overlæge, dr.med., klinisk immunologisk afdeling, Skejby Sygehus

Fibrinolysehæmmere

Der findes aprotinin og cyklokapron. De er i flere studier fundet ligeværdige, men cyklokapron er noget billigere. Dosis af cyklokapron er 10 mg/kg som i.v.-dosis og 20-25 mg/kg som peroral-dosis. Dette gives 4 gange i døgnet (sjældnere ved nedsat nyrefunktion), og det kan i øvrigt gives som lokalbehandling med god effekt (5% opløsning: lige dele af inj. Cyklokapron og vand/saltvand - i mundhulen anvendes vand til fortynding, andre steder fortrinsvis saltvand). Det formodes at øge risiko for trombose, men i praksis er det meget lidt trombogent, og fx i forbindelse med åben hjertekirurgi øger det ikke risikoen for AMI.

Desmopressin

er en vasopressin analog uden særlig effekt på blodtryk. Det frisætter vWF fra endotelceller, og vWF får efterfølgende FVIII frisat fra leveren, så

både vWF og FVIII øges efter injektion. Det øger også fibrinolysen, hvorfor det bør kombineres med cyklokapron, især ved slimhindeblødning. Dosis er 0,3 µg/kg. Blodbesparelsen har i visse studier været diskutabel, og den væsentligste indikation er von Willebrands sygdom og visse former af mild hæmofili A. I forbindelse med hjertekirurgi er det fundet at øge risiko for AMI 2,4 gange.

Transfusion

I det tidlige forløb kan man nøjes med kolloider. Ved tab > 30% af blodbanen skal man give røde blodlegemer og ved tab > 90% desuden frisk frosset plasma (15-20 ml/kg). Trombocytter gives, hvis trombocytallet falder til under 60-80 milliarder pr l og der er vedvarende blødning. Hvis fibrinogen falder til under 1 g/l vil det i sig selv give blødningstendens, og man kan evt. give fibrinogen i form af fibrinogen koncentrat, evt. i form af kryopræcipitat. Hvis patienten i øvrigt har fået trombocythæmmere, bør man give trombocyttransfusion.

FVIIa

Eneste indregistrerede indikation er behandling af blødning hos hæmofilipatienter med antistof mod faktor. Det har dog også kasuistisk haft god, til tider dramatisk god effekt i en række andre situationer. Disse er indtil videre ikke evi- ▶

densbaserede, så det kan ikke generelt rekommanderes, men det har været anvendt i forbindelse med AK-behandling, intrakranielle blødninger, skudsår m.m. Undersøgelser pågår med henblik på mulig effekt i relation til nye antitrombotiske midler, hvor der ikke er andre antidoter. Man opsamler for tiden viden inden for de forskellige mulige anvendelsesområder, og hvis man anvender stoffet, bør det beskrives. Dosis er fra 10 til 40 µg/kg. Hvis der er antistoffer mod koagulationsfaktor skal det gentages flere gange, men ved andre problemer kan man ofte nøjes med én eller få doser. Der er sædvanligvis ikke særlig risiko for trombose udover hos atherosklerotiske patienter, hvor man bør være forsigtig.

Jørgen Ingerslev sluttede af med at vise en række eksempler på anvendelse af trombelastografen, hvor svaret vurderes på en ny måde opfundet i Skejby, og hvor årsagen til blødningsproblemet bedre kan blive belyst end ved de sædvanligt anvendte koagulationsanalyser. Med denne metode kan man også vurdere effekten af forskellige behandlingstiltag ex vivo.

2. del af referatet bringes i næste udgave af DSTH-Forum. Se også www.dsth.dk



Tale til professor, overlæge, dr. med. Jørgen Jespersens 25 års jubilæum

Af overlæge Ove Korsgaard

Mine damer og herrer fra sygehus- og universitetsverdenen, fra den politiske, fra den administrative og fra den private erhvervsverden -Jeg vil gerne byde jer alle sammen velkommen til Jørgen Jespersens jubilæumsreception.

En særlig velkomst, naturligvis, til jubilaren Jørgen Jespersen.

På afdelingens vegne vil Jørgen Gram og jeg ønske dig til lykke med de 25 år i Ribe Amts Sygehusvæsen.

Du er gammel esbjergdreng, du blev født i Esbjerg for snart 55 år siden, blev student fra Statsskolen for 35 år siden og studerede medicin ved Århus Universitet og vendte efter forskellige hospitalsansættelser i det jyske tilbage til Esbjerg og Centralsygehuset for 26 år siden.

Efter nogle års ansættelse på Medicinsk afdeling kom du i 1980 til Kliniske Biokemisk afdeling, - først i en forsknings-reservelæge stilling, senere introduktionsstilling til specialet klinisk biokemi. Den videre uddannelse foregik på Århus KH hos professor Keiding. Det var en god skoling, først og fremmest rent fagligt, men også skoling i temperamentsmæssig beherskelse som led i at underordne sig det herskende administrative og kommunale hierarki.

Der var dog episoder, hvor temperamentet løb af med dig, jeg tænker her på den gang, hvor du tog båren med en alvorligt syg patient „i egen hånd“ og selv i hast transporterede den hen over det meget kommunale terræn til frelse for patienten, men ikke til udelt tilfredshed hos portørerne, som ikke brød sig om reglement- og faggrænsebrud, men denne grænseoverskridende handling behagede efter sigende professor Kei-

ding ganske vel, selv om der blev en del efterdønninger, men de gav lejlighed til at se nærmere på det stive transportreglement,- og det var jo godt nok.

Samtidig med uddannelsen i Århus fortsatte du intensivt forskningen her i Esbjerg; denne dobbeltvirksomhed indebar hyppig og hurtig transport imellem Århus og Esbjerg via Grindsted. Her fik du en ny erfaring, du lærte politiets færdelsafdeling nærmere at kende. Specielt gjaldt det mandskabet i „hastighedskontrolafdelingen for Grindsted og omegn“, med hvem du havde flere dialoger, relativt kostbare, - men erfaring koster jo.

Der var fart på over hele linien i 1984 og fremefter, du blev leder af Institut for Tromboseforskning ved Sydjysk Universitetscenter, senere lektor samme sted, og i 1987 overlæge ved Klinisk biokemisk afdeling her og samme år forsvarede du din disputats og blev dr.med.

Din forskningsmæssige indsats standsede ikke hermed, den ikke bare fortsatte, men øgedes i betydeligt omfang med et stigende antal videnskabelige samarbejdspartnere, - både internt og eksternt, både nationalt og internationalt.

Talrige reservelæger har været medarbejdere resulterende i flere disputater og ph.d.-afhandlinger og mangfoldige videnskabelige artikler. Nationalt har samarbejdet været bredt, men været særligt omfattende med læger på Rigshospitalet og Frederiksberg Hospital, og også internationalt har samarbejdet været meget udbredt, strækkende sig ud over det meste af Vesteuropa, men særligt omfattende og udbytterigt har det været i Holland og her Gaubius Instituttet i Leiden, hvor flere medar- ▶

bejdere fortsat har meget nær tilknytning til Afdeling for Tromboseforskning.

Du har med virkelig gode evner og meget stor energi forstået at få tilført de nødvendige midler, som er den økonomiske baggrund for forskningen. Den politiske og administrative opbakning har været stor, såvel i det kommunale som amtskommunale miljø, hvorfra midler er bevilget, men også nationale og lokale private fonde har bidraget, specielt har Lida og Oskar Niensens Fond og Esbjerg Fonden støttet forskningen i betydeligt omfang. Forskningens kvalitet og omfang medførte, at du i 1994 blev professor ved det daværende Odense Universitet.

I det internationale forskningsmiljø gjorde du dig allerede gældende i 1983 ved at blive leder af Fibrinolyseafdelingen i et EU tromboseprojekt. Du har siden beklædt en række tillidsposter og medlemskaber i faglige selskaber, - både internationalt og nationalt. Du er Danmarks repræsentant i flere internationale grupper og forskningsprogrammer, og du er referent ved flere internationale tidsskrifter. Nationalt har du været medlem af Dansk Selskab for Klinisk Biokemi bestyrelse og Sundhedsstyrelsens tilfornede i specialet klinisk biokemi.

Uden at have nævnt alle dine videnskabelige virksomheder og øvrige gøremål vil jeg til slut fremhæve dit store engagement som underviser og foredragsholder og som medarrangør og organisator af flere store internationale kongresser, afholdt såvel i indland, bl.a. her i Esbjerg, som i udland; også på disse områder har du ydet en betydelig indsats for at udbrede kendskabet til forskningsresultaterne og deres anvendelse.

Alle disse aktiviteter, som kun summarisk har kunnet nævnes her, repræsenterer en betydelig initiativmæssig og arbejdsmæssig indsats fra din side, som har haft en væsentlig afsmittende virkning med nye positive tiltag på Klinisk biokemisk afdeling og Centralsygehuset.

Forskningsresultaterne er overført til mange klinisk biokemiske afdelinger og anvendes overalt i klinikken i daglig rutine med forbedret diagnostik og patientbehandling til følge.

Centralsygehusets forskningspolitik er i betydelig grad blevet præget af dine aktiviteter, ligesom disse i betydeligt omfang har tegnet Centralsygehusets profil for omverdenen. Tilknytningen til først Syddansk Universitetscenter senere Odense Universitet og nu Syddansk Universitet er stærkt præget af dine aktiviteter, ligesom din indsats i oprettelsen af Folkesundhedsvidenskabsstudiet har været betydelig, og du er i dag medlem af Fakultetsrådet.

Femogtyve år med Jørgen Jespersen har, som man vil kunne forstå, ikke været kedelige, hverken for Klinisk biokemisk afdeling eller for Centralsygehuset. Aktiviteterne har været store, vestjysk stormende, til tider turbolente, strygende hen over Tromboseafdelingen og Klinisk biokemisk afdeling, men altid udfordrende og med nye arbejdsopgaver i kølvandet.

Trods alt dette har der ind imellem været tid til en god og sund latter, og det håber vi på, at der også vil være i fremtiden.

Endnu en gang tak for din omfattende indsats på alle felter og til lykke fra Personalet på KBA.



Langtidsbehandling med perorale antikoagulantia

Steen Elkjær Husted & Hans Kræmmer Nielsen

Over 40 år efter opdagelsen af perorale antikoagulantia forbliver de nogen af de mest anvendte medikamenter i den primære og sekundære profylakse af venøs og arteriel tromboembolisme.

Over de seneste 20 år er effekten af langtidsantikoagulation (AK) dokumenteret i adskillige store randomiserede kliniske studier (tabel 1).

Akut koronart syndrom (AKS)

omfatter ustabil angina eller non-ST-elevation myocardiinfarkt (non-STEMI) og ST-elevation myocardiinfarkt (STEMI).

Sekundær forebyggelse af AKS med AK har været undersøgt i adskillige studier. Imidlertid er mange af disse studier udført for 30-40 år siden uden et normal placebokontrolleret randomiseret design. Gennem de sidste 10 år er to store prospektive placebokontrollerede randomiserede studier blevet gennemført. WARIS-studiet (1) omfattede 1214 patienter med AKS, som blev randomiseret til Warfarin eller placebo. Resultaterne viste en signifikant 25% mortalitetsreduktion, 35% færre reinfarkter og 55% færre apopleksitilfælde hos patienter som fik Warfarin (international normalized ratio (INR) 2,8 – 4,8). Et lignende studie (ASPECT) inkluderede 3404 patienter og viste en 10% (ikke-signifikant) mortalitetsreduktion, og 50% mindsket reinfarkt samt 40% mindsket apopleksi-udvikling hos patienter på Coumarin (INR 2,8 – 4,8), sammenlignet med placebo. I begge undersøgelser var blødningsrisikoen acceptabel.

I dag er trombocytfunktionshæmmende behand-

ling den mest almindelige i den sekundære, præventive behandling efter myocardiinfarkt. To studier (AFTER med 1036 patienter (3) og APRI-COT angiografisk studie med 300 patienter (4) sammenlignede effekten af AK (INR 2-2,5 og 2,8-4,0 henholdsvis) med Aspirin (hhv., 150 og 325 mg dagligt), og fandt ingen forskel.

Effekten af AK kombineret med Aspirin har været undersøgt i adskillige studier (tabel 2). Studierne, som har anvendt lavdosis Warfarin uden monitoring, kunne da ikke påvise nogen effekt af kombinationen. To mindre studier (ASPECT-2 (5) og APRICOT-2 (6) med dosisjusteret Warfarin fandt derimod en signifikant effekt uden øget alvorlig blødningsrisiko. I det for nylig publicerede WARIS-2-studie (7) blev 3630 patienter med akut myocardiinfarkt randomiseret til monoterapi Aspirin 160 mg dagligt, fuld intensitet AK (INR 2,8-4,2 i gennemsnit 2,8) alene, eller en kombination af lavdosis Aspirin 75 mg dagligt og en lavintensitet AK (INR 2,0-2,5, i gennemsnit 2,2. Patienterne blev fulgt i gennemsnitligt 4 år. Der blev fundet en 5% absolut risikoreduktion i kombineret endepunkt af død, ikke fatal myocardiinfarkt og apoplexi med den kombinerede Aspirin og Warfarin, sammenlignet med Aspirin alene, og et lignende resultat blev fundet med Warfarin monoterapi. Der var en øget blødningsrisiko i Warfarin-gruppen, men ingen fatale blødninger.

Samlet må det således konkluderes, at der kun kan opnås gevinst ved kombination af AK-behandling og Aspirin, hvis INR ligger over 2,0. Ved mindre

intensitet af AK-behandlingen ses der ikke nogen effekt. Dette vil yderligere blive afklaret i LOWASA-studiet, hvor kombineret AK (INR 1,0-1,5) og Aspirin, sammenlignes med Aspirin alene, hos over 5.000 patienter (8).

Atrieflimren

Patienter med atrieflimren (AF) har en øget risiko for cerebral tromboembolisme, som ligger mellem den årlige risiko på 1,3% hos patienter under 60 år og ingen risikofaktorer, til 12% hos patienter med en tidligere apopleksi. Alder over 75 er en uafhængig risikofaktor. Værdien af langtids-AK har for nylig været undersøgt i en meta-analyse på 9.874 patienter i 16 randomiserede, kontrollerede undersøgelser (9). AK-behandlingen (INR 2,0-3,5) gav en 62% relativ risiko-reduktion (absolut risikoreduktion 3,1%) sammenlignet med placebo. Effekten har især været udtalt i et studie med sekundær prævention, hvor der fandtes en absolut risikoreduktion på 8,4% (number needed to treat (NNT)=12) og sammenlignet med aspirin en 7% absolut risikoreduktion (NNT=14).

Værdien af peroral AK-behandling ved AF sammenlignet med Aspirin hos ældre over 75 år har været et diskussionsområde. Anbefalingen af at give peroral AK-behandling til patienter over 75 år er baseret på 245 patienter, som har fået Warfarin i de undersøgelser, der er udført. I den almindelige befolkning vil ca. 70% af patienter med atrieflimren være mellem 65 og 85 år gammel. To små studier med lav statistisk kraft (PATAF (10) og SIFA (11)

viste ingen forskel imellem Aspirin eller Indobrufen, sammenlignet med Warfarin hos ældre (over 60 år) AF-patienter. Før yderligere større studier er blevet publiceret, skal højrisiko-ældre patienter kun anbefales peroral AK-behandling, hvis de kan medvirke hertil, og hvis der ikke foreligger en øget blødningsrisiko (12).

Effekten af lavintensitet fastdosis peroral AK (INR 1,2 – 1,5) + Aspirin i den primære prævention af apopleksi og systemisk embolisme er fundet uden effekt, sammenlignet med konventionel doseret peroral AK-behandling i to randomiserede studier (SPAF III (13) og AFASAK-2 (14). Kombinationen af almindelig dosisjusteret peroral AK og Aspirin har ikke været evalueret i et randomiseret studie, og kan derfor ikke generelt anbefales.

Mekaniske og biologiske hjerteklapprotoser

Effekten af peroral AK-behandling hos patienter med mekaniske eller biologiske hjerteklapprotoser er undersøgt i flere studier. Analyse af resultaterne vurderer, at INR på mellem 2,5 og 3,5 giver den laveste risiko for tromboembolisme og blødning, og at INR over 3,5 ikke yderligere reducerer tromboserisikoen. Hos patienter med artificiel klap mitralposition, to mekaniske klapper, ældre klapter eller risikofaktorer som atrieflimren, anbefales INR mellem 2,5 og 3,5. Hos andre patienter med mekaniske klapper anbefales INR at ligge mellem 2-3. Peroral AK-behandling kombineret med blodpladehæmmende medikamenter er undersøgt i ti randomiserede studier, og en nylig meta-analyse fandt en relativ

Table I. Main indications for long-term treatment with oral anticoagulants.

- **Arterial thromboembolism**
 - ❖ Cardiac diseases
 - ◆ Acute coronary syndromes
 - ◆ Mitral valve prolapse with atrial fibrillation or systemic embolization
 - ◆ Prosthetic heart valve replacement
 - ❖ Cardioembolic stroke
 - ◆ Atrial fibrillation
 - ◆ Mural thrombosis after myocardial infarction
 - ◆ Left ventricular dysfunction

- **Venous thromboembolism**
 - ❖ Deep venous thrombosis
 - ❖ Pulmonary embolism

mortalitetsrisikoreduktion på 49% (NNT=27) med en øget blødningsrisiko på 45% (NNT=72). Kombination med Aspirin 75-100 mg dagligt har været anbefalet hos patienter med risikofaktorer som AF, tidligere systemisk embolisme, apopleksi eller med hjerteklapprotese i mitralposition (15).

Biologiske hjerteklapprotoser

Patienter med biologiske hjerteklapper har en høj risiko for embolisme, hvis de har atrieflimren, tidligere systemisk embolisme, tegn på venstre atrial trombose ved kirurgi, vedvarende venstre atriumforstørrelse eller hjertesvigt. Derfor anbefales peroral antikoagulation hos disse patienter.

Hos patienter uden risikofaktorer anbefales peroral AK-behandling i tre måneder efter operationen, herefter Aspirin 100 mg dgl.

Rheumatisk mitralklaplidelse

Patienter med rheumatisk mitralklaplidelse, især mitralstenose, har øget risiko for tromboembolisme.

Risikoen øges ved tilstedeværelse af atrieflimren, tidligere systemisk embolisme, arietrombose, hjertesvigt, øget atriel størrelse og muligvis spontan atriel ekkokonstrast, som vist ved ekkokardiografi.

Langtids peroral AK-behandling anbefales hos alle med mitralstenose og hos patienter med én eller flere af disse risikofaktorer.

Hos patienter med mitralklapprolaps, mitralringforkalkning og isoleret aortaklappsygdom vil peroral AK-behandling kun være anbefalet, hvis der har været tidligere systemisk embolisme eller ved atrieflimren.

Venøs tromboembolisme

Hos patienter med en første episode af venøs tromboembolisme (VTE) vil omkring 15% få recidiv i de første 2-3 år, og den højeste risiko vil være i de første måneder efter den tromboemboliske episode. Risikoen vil være højest i de idiopatiske tilfælde, og hos patienter med permanente risikofaktorer som trombofili eller cancer. En meta-analyse med 1500 patienter i fire studier fandt en 85% relativ risikoreduktion under forlænget peroral AK-behandling (16). Seks randomiserede studier har sammenlignet forskellig varighed af peroral AK-behandling ved VTE. Fire af disse studier undersøgte, hvorvidt varigheden af den perorale AK-behandling kunne reduceres fra 3-6 måneder til kun 4-6 uger hos patienter med første episode af VTE, og som ikke havde

Table II. Randomised aspirin-controlled studies of oral anticoagulation in addition to aspirin after acute coronary syndromes [8].

Study	Year	n	INR Target	INR Reached	ASA dose (mg)	Primary endpoint ASA+OA	ASA	RR	p-value	Months*
			Angiographic			(Re)occlusion				
Williams APRICOT-2	1997	57	2.0-2.5	2.0	150	4%	33%	NA	0.02	
	2000	308	2.0-3.0	2.6	80	18%	30%	0.60 (0.39-0.93)	0.02	
			Clinical			% Mortality, (re)MI, stroke				
CARS	1997	8,803	1 mg o/d		80 vs 160	8.8%	8.6%	1.03 (0.87-1.22)	0.74	14
			3 mg o/d			8.4%		0.95 (0.81-1.12)	0.57	14
CHAMP	2002	5,059	1.5-2.5	1.8	80 vs 160	17.6%	17.3%	0.98 (0.87-1.11)	0.78	33
ASPECT-2	2000	668	2.0-2.5	2.4	80	5.1%	9.2%	0.55 (0.31-0.98)	<0.05	12
OASIS-2	2001	3,712	2.0-2.5	NP	Not specified	7.6%	8.3%	0.90 (0.72-1.14)	0.40	5
Good compliers		1,821				6.1%	8.9%	0.68 (0.48-0.95)	0.02	
Poor compliers		1,891				9%	7.8%	1.17 (0.86-1.60)	0.33	
WARIS-2	2001	2,414	2.0-2.5	2.2	75 vs 160	15%	20%	0.71 (0.58-0.86)	<0.01	48

NP = not published, ASA: acetylsalicylic acid; NA = not applicable, RR = relative risk.

* follow-up period

cancer. Studierne viste, at risikoen for recidiverende VTE tilfælde var ca. fire gange højere for idiopatisk VTE end for VTE provokeret af en temporær risikofaktor, f.eks. kirurgi. Ved isoleret crusvenetrombose er peroral AK-behandling i 6 uger fundet tilstrækkelig efter første episode uden permanente risikofaktorer.

Baseret på disse undersøgelser anbefales langtids AK-behandling til alle patienter med VTE.

Patienter med forbigående risikofaktorer skal behandles i tre måneder, og patienter med crusvenetrombose i 6-12 uger.

Patienter med permanente faktorer som trombofili eller cancer eller ukendte årsager skal behandles i 6 måneder efter første episode, og livslang AK-behandling skal overvejes hos patienter med recidiv. Endvidere vil den absolutte risiko for recidiv aftage med tiden, mens risikoen for blødninger er vedvarende. Derfor bliver værdien af lavintensitet Warfarin (INR 1,5 – 2,0) i langtids peroral AK-behandling efter VTE evalueret i et randomiseret kontrolleret studium (PREVENT-studiet) (17).

Perifer arteriel sygdom

Perifer arteriel sygdom er en vigtig manifestation af systemisk atherosclerosis. En meta-analyse med to

randomiserede studier, der vurderer peroral AK-behandling hos patienter med perifer arteriel sygdom, fandt ikke nogen effekt på gangdistance eller på cardiovascular mortalitet, og langtids AK-behandling anbefales kun til patienter med perifer arteriel sygdom, hvis der er andre risikofaktorer som atrieflimren eller anden kardial embolikilde (18).

Aterotrombotisk apopleksi

Gennem de sidste 40 år har peroral AK-behandling været anvendt hos patienter med aterotrombotisk apopleksi. I et nyligt studium blev 2206 apopleksi-patienter randomiseret inden 30 dage til Warfarin (INR 1,4-2,8, i gennemsnit 2,1), Aspirin 325 mg dgl., eller placebo, med opfølgning på to år. Der blev ikke fundet nogen forskel i iskæmisk apopleksi eller større blødninger (19). I to meta-analyser blev der heller ikke fundet nogen effekt af peroral AK-behandling sammenlignet med Aspirin, men der blev fundet en øget blødningsrisiko. Langtids peroral AK-behandling kan derfor ikke anbefales hos patienter med ikke-kardioembolisk apopleksi.



Litteratur

1. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction (WARIS). *N Engl J Med* 1990;323:147-52.
2. The anticoagulants in the secondary prevention of events in coronary thrombosis (ASPECT) research group. Effects of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343:499-503.
3. Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. *BMJ* 1996;313:1429-31.
4. Meijer A, Verheugt FWA, Werter CJ, Lie KI, van der Pol JM, van Enige MJ. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: A prospective, placebo-controlled angiographic study. Results of the APRICOT study. *Circulation* 1993; 87:1524-30.
5. Van Es RF, Jonker JCJ, Verheugt FWA, et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109-113.
6. Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, Veen G, Luijten HE, Hertzberger DP, van Boven AJ, Vromans RP, Uijen GJ, Verheugt FW. Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 Trial. *Circulation*. 2002;106:659-65.
7. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969-74.
8. Brower MA, Verheugt FW. Oral anticoagulation for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105:1270-4.
9. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in... patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
10. Hellemons B, Langenberg M, Lodder J, Schouten H, Lemmens T, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing to intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;319:958-64.
11. Morocutti C, Ambile G, Fattaposta F, Nicolosi A, Matteoli S, Trappolini M et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in non-rheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1997;28:1015-21.
12. Henderson MC, White RH. Anticoagulation in the elderly. *Cur Opin Pulm Med* 2001;7:365-70.
13. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633-8
14. Gulløv A, Koefoed B, Pedersen P, Sander Pedersen T, Andersen E, Godtfredsen. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1998;158:1513-21.
15. Massel D, Little SH. Risks and benefits of adding anti-platelet therapy to warfarin among patients with prosthetic heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:569-78.
16. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD001367.
17. Ridker, P. Long-term, low-dose warfarin among venous thrombosis patient with and without factor V Leiden mutation: rationale and design for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism (PREVENT) trial. *Vascular Medicine* 1998; 3:67-73.
18. Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD001999.
19. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL et al. Warfarin-aspirin recurrent stroke study group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-51.
10. Algra A, de Schryver EL, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001342.

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 ønskede 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 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). 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 (2002). 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: mail@tuen.dk.

Annoncemateriale sendes til: Tuen-media, Vejlbygade 16C, 8240 Risskov, mrk. DSTH-Forum.

Deadlines 2002/2003

5. udgave 2002:	Mandag, 2. december
1. udgave 2003:	Mandag, 3. februar
2. udgave 2003:	Mandag, 28. april
3. udgave 2003:	Mandag, 4. august
4. udgave 2003:	Mandag, 29. september
5. udgave 2003:	Mandag, 1. 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).

Kuponen sendes til:
DSTH Sekretariat • c/o Søren Paaske Johnsen
Aarhus Universitet • Klinisk Epidemiologisk Afdeling
Vennelyst Boulevard 6 • 8000 Århus C

Indmeldelse

Navn:

Stilling:

Arbejdsadresse:

Bopælsadresse:

Post ønskes sendt til: Arbejdsadressen

Medlemstype: Firmamedlem

Adresseændring

Dato: _____

Medlemsnr.:

Tlf.:

Fax:

E-mail:

Mobil:

Tlf.:

Fax:

E-mail:

Bopælsadressen

Privat medlem