

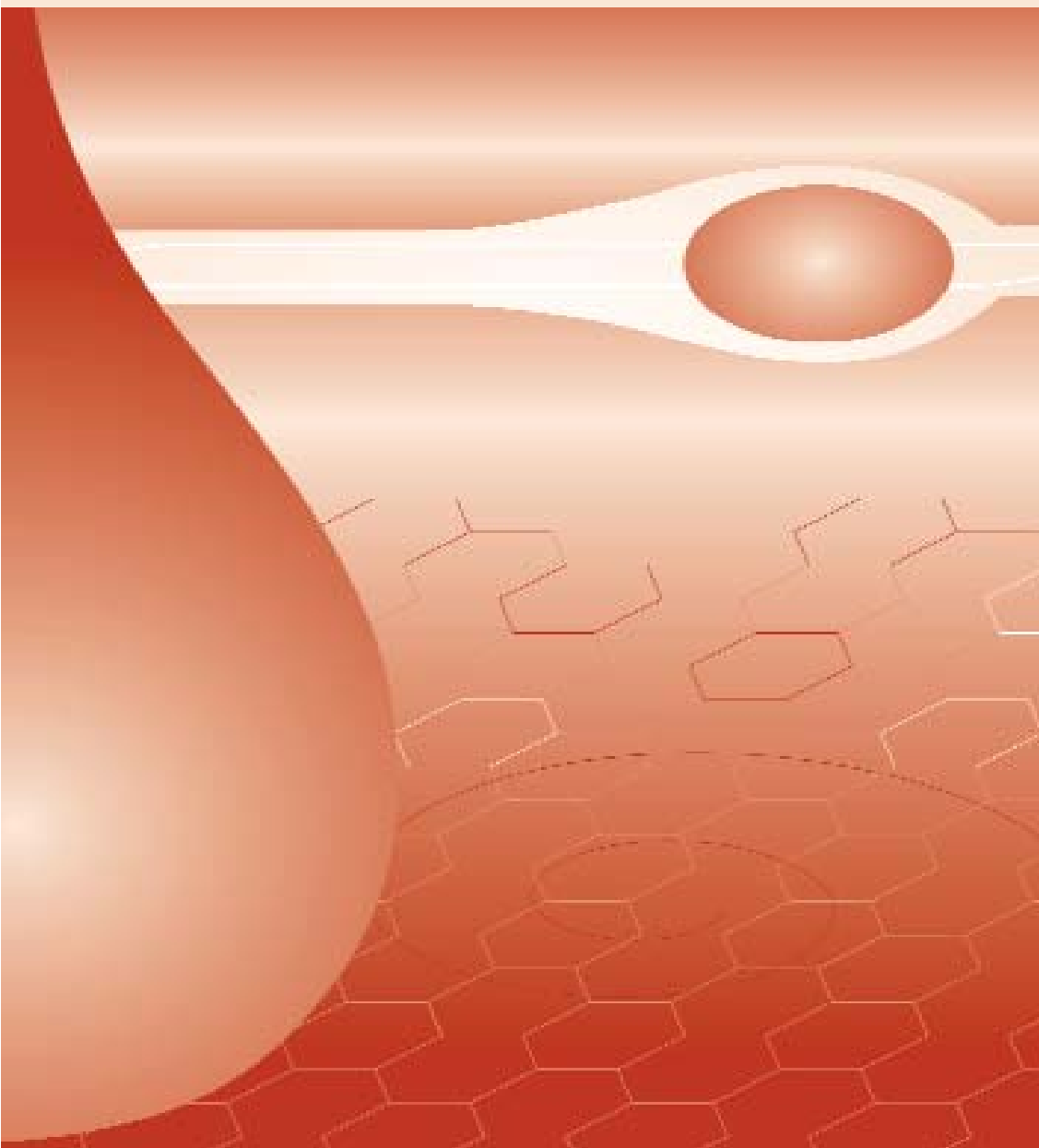
# DSTHForum

Medlemsblad for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase



## Godt nytår

Nytårsnummeret af DSTHForum.



## Indhold

### Ny bestyrelse

- Formanden skriver

### DSTHForum

- Ny redaktør og nye tanker

### Rejsebrev fra ASH2002

- American Society of Hematology afholdt årsmøde i Philadelphia 6.-10. december 2002

### Mødereferater

- Håndtering af blødning i forbindelse med kirurgi og nye tromboseprofylaktiske metoder
- Alcohol and coronary heart disease

### Ny serie: Case story

- Familieudredning for trombofili



[www.dsth.dk](http://www.dsth.dk)

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

Nr. 5 / 2002

## Formand:

Jørn Dalsgaard Nielsen  
Amtssygehuset i Gentofte, Koagulationslaboratoriet  
Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup  
Telefon: 39 77 31 30  
E-mail: jdn@dadlnet.dk

## Næstformand:

Steen Elkjær Husted  
Århus Amtssygehus, Med. kardiologisk afd. A  
Tage Hansens Gade 2, 8000 Århus C  
Telefon: 89 49 75 75  
E-mail: steen.husted@aes.auh.dk

## Sekretær:

Søren Paaske Johnsen  
Aarhus Universitet, Klinisk Epidemiologisk Afdeling  
Vennelyst Boulevard 6, 8000 Århus C  
Telefon: 89 42 60 83  
E-mail: spj@soci.au.dk

## Kasserer:

Maja Jørgensen  
Amtssygehuset i Gentofte, Koagulationslaboratoriet  
Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup  
Tlf: 39 77 39 77  
E-mail: maja.joergensen@dadlnet.dk  
Reg.nr.: 9570 Kontonr.: 4989104

## Øvrige bestyrelse:

Søren Risom Kristensen  
Odense Universitetshospital, Afd. KKA, klinisk biokemi  
Søndre Boulevard 29, 5000 Odense C  
Telefon: 66 11 33 33  
E-mail: soeren.risom.kristensen@ouh.fyns-amt.dk

Lene Hjerrild Iversen  
Århus Amtssygehus, kirurgisk afdeling L  
Tage Hansens Gade 2, 8000 Århus C  
Telefon: 89 49 75 75  
E-mail: lene.h.iversen@dadlnet.dk

Hans Rahr  
Odense Universitetshospital, Kirurgisk afd. A  
Søndre Boulevard 29, 5000 Odense C  
Telefon: 66 11 33 33  
E-mail: rahr@dadlnet.dk

## Suppleanter:

Jesper Stentoft  
Århus Amtssygehus, Med.- hæmatologisk afd. B  
Tage Hansens Gade 2, 8000 Århus C  
Telefon: 89 49 75 75  
E-mail: stentoft.haem.aarhusdadlnet.dk

Lars Ulrik Gerdes  
Århus Amtssygehus, Klinisk-biokemisk afd.  
Tage Hansens Gade 2, 8000 Århus C  
Telefon: 89 49 75 75  
E-mail: ulrik.gerdes@dadlnet.dk

DSTH-Forum – nr. 5/2002

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

Jørn Dalsgaard Nielsen  
Søren Paaske Johnsen

**Nyhedsbrevets redaktion**  
Bestyrelsen

**Teknisk red./webmaster**  
Torben Bjerregaard Larsen  
Søren Paaske Johnsen

**Videnskabelig redaktør**  
Søren Risom Kristensen

## Udvalg

**PR/Sponsorudvalg**  
Jørn Dalsgaard Nielsen  
Steen Elkjær Husted  
Søren Paaske Johnsen

**WEB-udvalg**  
Torben Bjerregaard Larsen  
(webmaster)  
Jørn Dalsgaard Nielsen  
Søren Paaske Johnsen

**Juridisk udvalg**  
Lene Hjerrild Iversen  
Søren Risom Kristensen

**Uddannelsesudvalg**  
Jørn Dalsgaard Nielsen  
Steen Elkjær Husted  
Maja Jørgensen  
Søren Risom Kristensen

**Kursusudvalg**  
Jørn Dalsgaard Nielsen  
Steen Elkjær Husted  
Søren Paaske Johnsen

## Fra Sekretariatet

### Bemærk henvendelser til sekretariatet kan ske til:

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 22.*

# Kære medlemmer

Ved generalforsamlingen i DSTH den 14. november 2002 måtte bestyrelsen sige farvel til formand Lars Hvilsted Rasmussen og kasserer Andrea Landorph, der faldt for anciennitetsreglerne. En stor tak til jer begge for en solid indsats i bestyrelsesarbejdet i den forløbne periode. Som nye medlemmer i bestyrelsen valgtes Maja Jørgensen og Hans Rahr, og undertegnede blev valgt som formand. Som suppleanter til bestyrelsen valgtes Ulrik Gerdes og Jesper Stentoft, og Carsten Feddersen blev valgt som revisor. Ved det konstituerende bestyrelsesmøde den 3. december blev Steen Husted valgt som næstformand og Maja Jørgensen som kasserer. Som ny formand for DSTH glæder det mig at kunne konstatere, at trombose og hæmostase stadig er et område i hastig udvikling. Den store interesse for området skyldes sikkert flere forhold. Dels er der god grund til at interessere sig for området, idet tromboemboliske sygdomme er en hyppig årsag til hospitalsindlæggelser, invaliditet og død. Dels er trombose og blødning problemer, der kendes inden for alle somatiske specialer. Den vigtigste årsag til den stigende interesse er dog nok, at ny viden om hæmostasemekanismer har ført til en mangedobling af antallet af analytiske og terapeutiske muligheder i løbet af de sidste årtier. Flere nye metoder og midler er på vej. Det fremgik af det nyligt afholdte årsmøde i American Society of Hematology (ASH). Undersøgelser inden for trombose og hæmostase har de seneste år udgjort en stigende andel af præsentationerne ved ASH. Alligevel havde man ved årets møde undervurderet

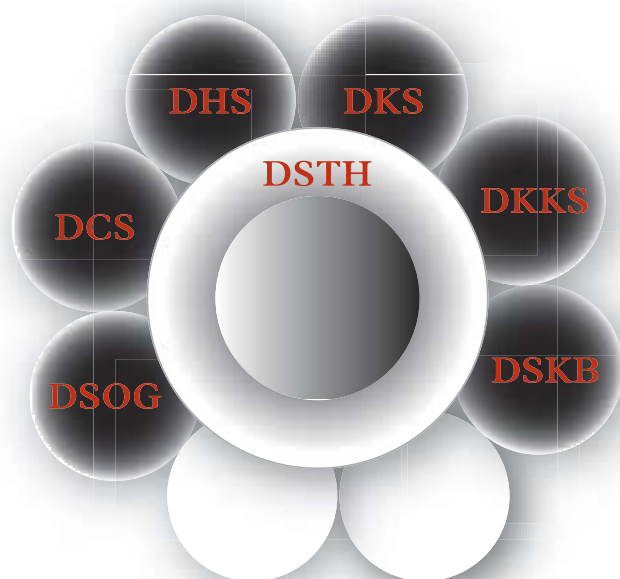
interessen for sessionerne om trombose og måtte i sidste øjeblik arrangere TV-transmission fra foredragssalen, så alle fik mulighed for at se præsentationerne. Jeg har refereret nogle af de fremlagte undersøgelsesresultater i Rejsebrev fra ASH 2002 længere fremme i bladet.

DSTH er med et støt stigende medlemstal på vej ind i sit 10. år. Det er tid til status og nye mål for selskabet. Ved det kommende årsmøde den 2. maj 2003 i Brædstrup vil temaet blive status på udviklingen inden for trombose og hæmostase i løbet af det sidste årti i de forskellige kliniske specialer. Desuden vil der i 2003 blive arrangeret workshops, hvor repræsentanter for de enkelte specialer inviteres til diskussioner om håndtering af trombose- og hæmostaseproblemer inden for deres speciale. DSTH vil de kommende år arbejde for, at selskabets interesseområde bliver et defineret fagområde og med tiden gerne et selvstændigt speciale. DSTH har oprettet et uddannelsesudvalg, hvis vigtigste opgaver bliver at indlede forhandlinger med sundhedsstyrelsen om etablering af trombose og hæmostase som nyt fagområde og oprettelse af et tværfagligt A-kursus i denne disciplin. Ved Nordisk Koagulationsmøde i Reykjavik i august fortalte Sam Schulman, at man i Sverige har lignende tanker og allerede har rettet henvendelse til sundhedsmyndighederne herom. 2003 tegner til at blive et år med mange spændende udfordringer for DSTH. Godt nytår!

Jørn Dalsgaard Nielsen  
Formand for DSTH



# DSTHForum



Som det måske vil være bekendt har „den gamle redacteur“, Hans Kræmmer, ønsket at fratræde sin stilling som redaktør for DSTHForum. Fra DSTH skal der lyde en tak til Hans for hans indsats her. På et møde, hvor DSTH's bestyrelse og redaktionsgruppen for DSTHForum var samlet for at diskutere den redaktionelle linie, blev undertegnede valgt som ny redaktør. Det ser jeg som en spændende udfordring, og jeg vil i det følgende beskrive de tanker, vi har gjort os om udformningen af vores blad i fremtiden.

Som Torben Bjerregaard beskrev i sidste nummer af DSTHForum har vi fået en ny struktur for hjemmesiden. Vi vil satse på, at blad og hjemmeside skal hænge sammen, således at hjemmesiden bliver stedet, hvor det meste stof vil blive placeret umiddelbart, og udvalgte dele vil blive bragt i DSTHForum. I fremtiden bliver bladet på 24 sider, en mindre reduktion i forhold til nu (hvilket også reducerer udgiften til bladet en hel del), og vi ønsker relativt kortfattede artikler i bladet. Eventuelle længere oversigter kan lægges på hjemmesiden og kun kortere ekstrakter vil blive bragt i bladet med henvisning til hjemmesiden, hvorfra interesserede kan printe artiklen ud in toto.

Vi håber, at DSTHForum bliver et meget læseværdigt blad, og vi ser gerne stor interesse fra læserne til at komme med indlæg, gerne beskrive ny, måske kontroversiel viden, gerne komme med kommentarer til andre artikler. Spørgsmål inden for trombose- og hæmostaseområdet kan stilles og

DSTH har større eller mindre "fællesmængde" med de fleste andre videnskabelige selskaber.

interessante kliniske problemstillinger eller sygestudier vil vi også gerne bringe. Kort sagt: Vi skal have debat og gensidig inspiration i vores blad.

Et mål vil være, at spørgsmål inden for trombose og hæmostase skal man naturligt kunne finde svar på i DSTHForum (blad eller hjemmeside). Derfor vil vi i fremtiden få lavet en række kortfattede statusartikler om væsentlige spørgsmål inden for området, så vi efterhånden får opbygget et samlet „bibliotek“ over trombose- og hæmostase emner. Disse må naturligvis gerne kommenteres, så vi udfordrer „eksperternes“ meninger. Forbilledet for dette er „ABC of ...“ i British Medical Journal, men emnerne skal holdes opdaterede på hjemmesiden.

DSTH er et tværfagligt videnskabeligt selskab. Inden for næsten alle specialer er der emner inden for trombose- og hæmostaseområdet, og vores medlemsskare tæller personer fra mange forskellige specialer. Som speciallæge i klinisk biokemi er jeg selv naturligvis medlem af Dansk Selskab for Klinisk Biokemi, men lige så naturligt er det for mig at være medlem af DSTH, da jeg står for Hæmostasecenteret i Odense. Gennem DSTH får jeg faglige inputs til denne del af mit arbejde, ▶

hvad DSKB ikke ville kunne opfylde fuldt ud, da det samlede klinisk biokemiske område jo er meget „bredere“. Sådant er det formentlig i de fleste andre selskaber. Da trombose- og hæmostasepatienter udgør en væsentlig del i den samlede morbiditet, mener vi at DSTH har en naturlig og væsentlig plads i viften af videnskabelige selskaber. Vi har fællesskab med næsten alle andre selskaber, større eller mindre, og vi vil naturligvis gerne samarbejde med andre om de fælles områder. Det kunne derfor være interessant at afdække vores „fællesmængde“ med andre selskaber, så vi sammen kan højne vores viden og bedre behandlingen på de fælles områder. Dette vil vi også tage fat på at afdække gennem artikler i DSTHForum.

Som sagt håber vi, at bladet bliver så interessant, så man straks har lyst til at løbe det igennem, når det kommer, og at man får lyst til at blande sig i debatten, så DSTHForum bliver et levende blad til gavn for og udvikling af området.

Bestyrelsen har i år besluttet, at bladet redigeres af en redaktionsgruppe med medlemmer både inden for og uden for bestyrelsen med en udpeget redaktør som leder. Udover DSTH's formand (Jørn Dalsgaard), som er født medlem, består gruppen af Lene Hjerrild Iversen og Steen Husted fra bestyrelsen og professor, dr.med. Erling Falk, Skejby, og overlæge dr.med. Jørgen Gram, Esbjerg som eksterne medlemmer. Torben Bjerregård og Søren Påske Johnsen er WEB-redaktører. En stærk gruppe synes jeg.

Søren Risom  
Ny redaktør for DSTHForum



# Rejsebrev fra ASH2002

Jørn Dalsgaard Nielsen

American Society of Hematology (ASH) afholdt årsmøde i Philadelphia 6.-10. december 2002. Årsmøderne er de senere år blevet et vigtigt forum for præsentation af nye undersøgelsesresultater inden for trombose og hæmostase. Det gælder især resultater af medicinafprøvning, hvor medicinalfirmaerne er sikret stor opmærksomhed i kraft af mødernes solide pressedækning og høje deltagerantal, som i år var over 20.000.

Melagatran er en syntetisk trombininhibitor til parenteral indgift. Præparatet findes også i modificeret form til peroral anvendelse (ximelagatran). Indledende kliniske undersøgelser har givet lovende resultater, som tyder på at (xi)melagatran kan blive et alternativ til antitrombotisk behandling med lavmolekylære hepariner og vitamin K-antagonister.

H. Eriksson et al. fremlagde resultaterne af THRIVE III, hvor 1233 patienter efter 6 måneders AK-behandling for venøs tromboembolisk sygdom (VTE) blev randomiseret til placebo og ximelagatran 24 mg x 2 dgl. i 18 måneder. Symptomatisk, objektiveret VTE opstod i observationsperioden hos 71 patienter i placebo-gruppen og 12 patienter i ximelagatran-gruppen (RR: 0,16 (CI: 0,09-0,30),  $p < 0,0001$ ). Større blødning sås hos 5 patienter i placebo-gruppen og 6 patienter i ximelagatran-gruppen. Ximelagatran kan ligesom heparin medføre reversibel stigning i leverenzymerne. I denne undersøgelse sås forbigående forhøjelse af ALAT til  $>3$  gange øvre referenceværdi hos 6,4% i behandlingsgruppen og 1,2% i placebo-gruppen. I EXPRESS-undersøgelsen blev 2764 patienter

randomiseret til (xi)melagatran (melagatran 2 mg sc præoperativt og 3 mg sc postoperativt, efterfulgt af ximelagatran 24 mg x 2 dgl.) og enoxaparin 40 mg dgl. som VTE-profykakse ved hofte- og knæalloplastik. Begge grupper fik tromboseprofykakse i 8-11 dage, hvorefter der blev udført flebografi. Primært endepunkt var proksimal, dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE), som påvist hos 2,3% af patienterne i (xi)melagatran-gruppen og 6,3% i enoxaparingruppen (RRR: 63,2%,  $p < 0,000002$ ). Blødningskomplikationer sås hos 3,3% i (xi)melagatran-gruppen og 1,2% i enoxaparingruppen; forskellen var ikke statistisk signifikant.

Syntetiske pentasakkarider er en anden ny gruppe antitrombotiske midler, hvoraf ét (fondaparinux) nyligt er blevet registreret i Danmark. Idraparinux (Sanorg 34006) er en analog med væsentlig længere halveringstid, beregnet til injektion 1 gang ugentlig.

Fondaparinux er i 4 tidligere undersøgelser omfattende 7344 patienter vist at kunne forebygge VTE efter hofte- og knækirurgi mere effektivt end enoxaparin. Kenneth Bauer præsenterede en meta-analyse af disse studier, hvoraf det fremgik, at hyppigheden af VTE postoperativt afhang af varigheden af behandling med enoxaparin (E) og fondaparinux (F):  $\leq 5$  dage: E 17%, F 8,7%. 6-8 dage: E 13,4%, F 6,7%.  $\geq 9$  dage: E 11,7%, F 5,2%. Bauer præsenterede herefter resultaterne af PENTHIFRA-Plus undersøgelsen, hvor 656 hoftefrakturpatienter efter  $7 \pm 1$  dages behandling med fondaparinux 2,5 mg sc dgl. blev randomiseret til placebo eller fortsat

behandling med fondaparinux i  $21 \pm 2$  dage. VTE blev påvist hos 35,0% i placebogruppen og 1,4% i fondaparinuxgruppen (RRR: 96%,  $p = 4 \times 10^{-22}$ ). Også symptomatisk VTE forekom hyppigere i placebogruppen (2,7%, heraf 2 letale lungembolier) end i fondaparinuxgruppen (0,3%, ingen letale lungembolier) (RRR: 89%,  $p = 0,02$ ).

Harry Büller fremlagde resultaterne af MATISSE-undersøgelserne (MATISSE PE og MATISSE DVT), som tilsammen omfattede over 4000 patienter og dermed er den hidtil største VTE-interventionsundersøgelse. I undersøgelserne blev fondaparinux 7,5 mg sc x 1 dgl. i mindst 5 dage afprøvet over for gængs indledende antitrombotisk behandling ved PE (infusion af ufraktioneret heparin i mindst 5 dage) og DVT (lavmolekylært heparin i mindst 5 dage, i MATISSE DVT: enoxaparin 1 mg/kg x 2 dgl.) efterfulgt af oral AK-behandling i 3 måneder. Undersøgelserne havde symptomatisk, objektivt verificeret VTE-recidiv som primært endepunkt og var tilrettelagt som ækvivalensundersøgelser, idet man forudså, at det ville kræve inklusion af et uoverskueligt stort antal patienter at bevise, at fondaparinux virkede mere effektivt end kontrolgruppens behandling. I MATISSE PE fandtes recidiv af VTE hos  $56/1110 = 5,0\%$  i kontrolgruppen og  $42/1103 = 3,8\%$  i fondaparinuxgruppen (Difference: 1,2%, CI: -3,0% - 5,0%). Større blødninger sås hos 1,1% i kontrolgruppen og 1,3% i fondaparinuxgruppen. I MATISSE DVT fandtes recidiv af VTE hos  $45/1107 = 4,1\%$  i kontrolgruppen og  $43/1098 = 3,9\%$  i fondaparinuxgruppen (Difference: 0,2%, CI: -1,8% - 1,5%). Større blødninger sås hos 1,2% i kontrolgruppen og hos 1,1% i fondaparinuxgruppen.

I PERSIST-undersøgelsen blev 659 patienter med proksimal DVT behandlet med enoxaparin i 5-7 dage og herefter randomiseret til warfarin eller til en ugentlig subkutan injektion af idraparinux (2,5 mg, 5,0 mg, 7,5 mg eller 10 mg) i 12 uger. Der var ingen signifikant forskel på progression eller regression af VTE i de fem grupper. Større blødninger sås hos 0,8% i warfaringruppen. Blandt de idraparinuxbehandlede sås klar dosisrespons med hensyn til større blødninger: Fra 0% ved 2,5 mg/uge til 6,9% ved 10 mg/uge.

Der foreligger i dag flere undersøgelser, hvor subgruppeanalyser har tydet på, at lavmolekylært heparin kan have gunstig effekt på forløbet af maligne sygdomme. Den mulige effekt kan skyldes, at lavmolekylære hepariner reducerer cancerpatienters øgede tromboserisiko, men det har også været foreslået, at heparinmolekylerne indeholder sekvenser med antineoplastisk virkning. Ajay Kakkar præsenterede resultaterne af FAMOUS-undersøgelsen, hvor 382 patienter med solide, maligne tumorer blev randomiseret til 1 års behandling med dalteparin 5000 IE sc dgl. eller placebo. Ved inklusionen havde over 80% af patienterne metastaser, men ingen havde symptomer på tromboembolisk sygdom. Der var ingen signifikant forskel på 1 års overlevelsen (primært endepunkt) i de to grupper, men efter 17 måneder adskilte Kaplan-Meier-kurverne sig, så 2- og 3-årsoverlevelsen i dalteparingruppen var henholdsvis 77% og 59% mod 56% og 37% i placebogruppen ( $p = 0,04$  Log-Rank test).

I CLOT-undersøgelsen blev 678 cancerpatienter med proksimal DVT og/eller PE randomiseret til

dalteparin 200 IE/kg sc dgl. i 5-7 dage + oral AK-behandling i 6 måneder eller dalteparin 200 IE/kg sc dgl. i 1 måned efterfulgt af dalteparin 150 IE/kg sc dgl. i 5 måneder. Primært endepunkt var symptomatisk recidiv af VTE i behandlingsperioden. Dette indtrådte hos 53/336 = 16% i AK-gruppen og hos 27/336 = 8% i dalteparingruppen (RRR: 0,52;  $p = 0,0017$ ). Der var ingen signifikant forskel på hyppigheden af større blødninger i AK-gruppen (3,6%) og dalteparingruppen (5,6%).

Oral AK-behandling er brugt til behandling af tromboemboliske sygdomme i over 60 år, men optimal dosering og varighed af behandlingen diskuteres stadig.

Mark Crowther fremlagde resultaterne af PAPRE-studiet, hvor 114 patienter med tromboembolisk sygdom og antifosfolipidantistoffer (positiv test for anti-cardiolipin antistof og/eller lupusantikoagulan) blev randomiseret til warfarinbehandling justeret til INR 2,0-3,0 eller INR 3,1-4,0. Patienterne blev fulgt i gennemsnitlig 2,68 år. Recidiv af tromboembolisk sygdom indtrådte hos 2/58 = 3,4% af patienterne i standardbehandling og hos 6/56 = 10,7% af patienterne justeret til højt INR-niveau (RR: 3,1 CI: 0,6 – 15). Større blødninger sås hos 3 patienter i standard-INR-gruppen og hos 4 patienter i høj-INR-gruppen. Undersøgelsen afviser således tidligere anbefalinger af, at patienter med antifosfolipidantistoffer bør behandles til højere INR-niveau end andre patienter.

John Heit præsenterede resultater af en retrospektiv kohorteundersøgelse i Olmsted County i USA. Undersøgelsen omfattede 1719 patienter, som i perioden 1966-90 havde fået påvist første tilfælde

af DVT eller PE. Man havde set på, hvilken betydning typen af VTE (DVT versus PE) havde for hyppighed og forløb af recidiv. Recidiv blev påvist hos 456 patienter med en observationstid på 16.430 personår. Det blev anført, at recidiver var hyppigst af samme type som første VTE. Første VTE/recidiv: DVT/DVT 3,6%. PE+DVT/DVT 5,4%. DVT/PE+DVT 33,7%. PE+DVT/PE+DVT 28,6%. Firs procent af de patienter, der døde ved recidiv, havde PE+DVT. Undersøgerne konkluderede, at man bør overveje længerevarende AK-behandling til patienter, som primært henvender sig med PE+DVT. Jeg er ikke enig i konklusionen, da undersøgelsen viser, at patienter, der har DVT som første tilfælde, har en mindst lige så stor risiko for lungeemboli ved recidiv. Clive Kearon præsenterede ELATE-studiet, hvor 739 patienter med uprovokeret VTE efter 3 måneders warfarinbehandling justeret til INR 2,0-3,0 blev randomiseret til fortsat standarddosis (INR 2,0-3,0) eller lavdosisbehandling (INR 1,5-1,9). Patienterne blev fulgt i gennemsnitlig 2,3 år. Recidiv af VTE opstod hos 5 patienter på standarddosis (0,5% per patientår) mod 16 patienter i lavdosisgruppen (1,9% per patientår) (RR: 3,3 CI: 1,2-9,1). Større blødninger optrådte hos 8 patienter i begge grupper (0,9-1,0% per patientår). Der eksisterer således fortsat ikke nogen indikation for lavdosis AK-behandling. Når vi endnu engang er blevet præsenteret for en undersøgelse med lavdosis AK-behandling, skyldes det selvfølgelig, at mange synes, at standard AK-behandling er både risikabel og besværlig. Med de seneste undersøgelser af nye antitrombotiske midler synes alternativer til oral AK-behandling dog inden for rækkevidde.

Referat fra mødet:

# Håndtering af blødning i forbindelse med kirurgi og nye tromboseprofylaktiske metoder

12. september 2002 Del 2 (1. del blev bragt i DSTH-Forum 4/2002)

Hans Kræmmer Nielsen

## De nye tromboseprofylaktiske metoder

Først indledte dr. med. Ole Thorlacius-Ussing fra Kirurgisk-Gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, med at redegøre for værdien af lavmolekylære hepariner som venøs tromboseprofylakse ved kirurgi. Lavmolekylære hepariner er fragmenter af ufraktioneret heparin, dannes ved enzymatisk eller kemisk spaltning af almindelig heparin, således at molekylvægten doseres fra omkring 30.000 til 5-6.000-12.000. Lavmolekylær heparin har en særlig kraftig effekt på Faktor X, og derfor er anti-X.a og II ratioen høj. Vigtigste fordel har dog vist sig at være de farmokinetiske med høj bio-tilgængelighed og lineær dosis-effekt kurve, som muliggør en vægtbaseret dosering.

Vi har i Danmark indregistreret i alt fire præparater, som er reviparin (clevarin®), dalteparin (fragmin®) tinzaparin (innohep®) og enoxaparin (klexane®) Der gjordes rede for, at man normalt deler patienterne i tre risikogrupper, hvor især ortopædkirurgi er i den højeste risikogruppe. Lavmolekylært heparin er specielt veldokumenteret i højrisikogrupper som knæ- og hoftekirurgi. Derimod er procedurer som f.eks. arthroscopi forbundet med en lavere trombo-serisiko, hvor effekten ved lavmolekylær heparin er mindre kendt.

Der blev refereret et nyligt publiceret dansk arbejde med gipsbandagering af achillesenerupturer i underekstremiteten over seks uger. Der blev ved kontrolflebografi fundet 19% forekomst af DVT, som ved profylakse med reviparin 1750 enh. subcutant dagligt, blev reduceret til 9%. Det er det første

større studium, der dokumenterer en venøs tromboseprofylaktisk effekt af lavmolekylær heparin hos gipsbandagerede patienter.

Endvidere blev refereret en række højrisikogrupper som cancer (det kommende American Society of Hematology møde i Philadelphia i december måned i år bliver præsenteret to vigtige studier (CLOT og FAMOUS)).

Endvidere er colon/rektalcancer forbundet med en øget risiko. Der er kun sparsomme undersøgelser vedrørende laparoscopi, hvor værdien er uklar. Ved gynækologi og urologi er profylaksen som ved parenkymkirurgi, ved transurethralt indgreb er der ikke nogen evidens, ved neurokirurgi er der i meta-analyse fundet effekt af profylakse med støttestrømpe.

Langtidsprofylakse efter ortopædisk kirurgisk indgreb med lavmolekylær heparin givet over 5-6 uger, nu undersøgt i seks studier, og her er der fundet signifikant effekt på flebografi verificeret DVT, men værdien for udvikling af kronisk venøs insufficiens og letal lungeemboli er ikke kendte. Langtidsbehandling efter parenkymkirurgisk indgreb er undervejs.

Herefter gennemgik overlæge Lars Borris Ortopædkirurgisk afdeling E, Aarhus Amtssygehus, værdien af det nye pentasaccharid Fondaparinux (ArixtraR). Det er en 100% selektiv Faktor Xa. inhibitor, bestående af fem saccharid-enheder, og er således den mindste heparinbaserede molekyle, som besidder antitrombotisk aktivitet. Der er ingen effekt på Faktor IIa. Plasmahalveringstiden er omkring 14 timer efter intravenøs eller subcutan injektion med en 100% biotilgængelighed, og en max. koncentration

efter 1–3 timer. Fondaparinux har allerede nu været undersøgt i fase 3 studier hos i alt 7.344 patienter. Undersøgelserne er dels foregået i USA (Pentamax), knæalloplastik 1049 patienter og Pentathlon 2000, elektiv hoftekirurgi 2275 patienter, i Europa samt Sydamerika er patienterne. undersøgt ved Penthifra-studiet med 1711 hoftefraktur-patienter, og i Europa Ephesos-studiet med elektiv hoftekirurgi 2309 patienter. Arixtra har været sammenlignet med Enoxaparin, idet Arixtra starter postoperativt med 2,5 mg sc dgl, hvorimod Enoxaparin i to studier er startet præoperativt, og i to andre postoperativt. I alle studier har der været en klar gevinst til fordel for Arixtra med en 57,4% reduktion af proximal dyb venøs trombose, uden nogen væsentlig øget blødningsrisiko.

Specielt interessant kunne Lars Borris omtale et netop præsenteret arbejde (ortopædimøde i San Diego 29. aug. 2002) med Penthifra Plus-studiet, hvor patienter inde i en initial behandlingsperiode med Arixtra 2,5 mg dagligt som profylakse, blev randomiseret til placebo eller fortsat Arixtra i op til tre uger. Man fandt her en imponerende effekt med 96% risikoreduktion fra 35% til 1,4% DVT påvist ved flebografi, men også symptomatisk DVT reduceredes fra 2,7% til 0,3%, hvilket er 89% reduktion. Der var ikke nogen forskel i antal af lungeembolier, hvor der var to i placebo-gruppen og 0 i Arixtra-gruppen. Man fandt ikke nogen signifikant forskel i antal blødning, men en trend til mere blødning i Arixtra-gruppen (1,5 versus 0,6%) . Man kunne således konkludere, at man med Arixtra kan opnå en betydelig DVT-reduktion sammenlignet med normal anvendt venøs tromboseprofylakse uden en øget blødningskompli-

kation. Værdien af pentasaccharid i behandlingen af dyb venøs trombose og lungeemboli vurderes i øjeblikket i PERSIST, MATISSE og REMBRANDT studierne og snart starter van GOGH studierne Værdien i venøs tromboseprofylakse hos medicinske patienter bliver undersøgt i ARTEMIS studiet. På arteriesiden er pentasacchrid vurderet i fase 2 studierne PENTALYSE og PENTUA, og fase 3 studier planlægges. Til sidst omtalte administrerende overlæge dr. med. Steen Elkjær Husted fra medicinsk- kardiologisk Afdeling, Århus Amtssygehus, den nye perorale direkte trombininhibitor Melagatran (Exanta®). Trombin indgår som et centralt element i trombedannelsen, og en direkte blokering vil derfor være hensigtsmæssigt. Heparin neutraliserer trombin via en katalysering af antitrombin, hvorimod melagatran virker ved en direkte blokade af trombin, hvilket betyder, at den fibrinbundne trombin også kan blokeres. Melagatran kan ikke optages peroralt, men dens prodrug Ximelagatran, kan optages i mave-tarm-kanalen, og derefter konverteres til melagatran. Medikamentet er ligeledes allerede meget omfattende undersøgt i flere fase 2 undersøgelser, og i øjeblikket fremkommer også en række fase 3 studie-resultater. Melagatran har en hurtig maximal koncentration, som opnås efter ca. 2 timer, den udskilles overvejende renalt med en halveringstid på 2-3 timer, og den er helt væk efter 12 timer. Der er lav proteinbinding og interaktion med andre medikamenter og således en linjær relation mellem dosis og virkning. Ligeledes har melagatran og et bredere terapeutisk vindue end warfarin. Der er foreløbig undersøgt for profylakse og behandling af dyb venøs trombose, atrieflimren, og

akut coronar syndrom. Den tromboseprofylaktiske effekt af Melagatran er i flere studier undersøgt ved ortopædkirurgiske patienter. METHRO II var et dosis-titrerings studie med 1876 patienter, der gennemgik enten elektiv hoftekirurgi(1270 ptt) eller elektiv knækirurgi(606 ptt). Melagatran sc blev givet præoperativt i doseringen 1,00 mg, 1,5 mg 2,25mg eller 3,0 mg og efter operationen blev skiftet til peroral ximelagatran 8 mg, 12 mg, 18 mg, eller 24 mg to gange dgl.kontrolgruppen fik 5000 U sc dgl indledt aftenen før operationen Man fandt at 24 mg x 2 dgl var både effektiv og sikker, men i den efterfølgende fase III studie: METHRO-III studie med 2788 elektive hoftealloplastikpatienter var melagatran startet postoperativt ikke mere effektiv end enoxaparin. Der var heller ikke nogen forskel i blødningskomplikationer. I det efterfølgende EXPRESS studie med 2800 knæ-og hoftealloplastikpatienter bliver melagatran givet sc givet umiddelbart før operationen og om aftenen efter operationen efterfulgt af ximelagatran 24 mg 2 gange dgl efter operationen,I kontrolgruppen anvendes enoxaparin. I EXULT A studiet indgår 2301 patienter, der gennemgår elektiv knæalloplastik. Ximelagatran indledt efter operationen bliver sammenlignet med warfarin indledt aftenen før operationen. Begge disse studier vil blive præsenteret American Society of Hematology's årsmøde december i år.Ved samme møde vil blive præsenteret THRIVE III studiet, der evaluerer melagatrans værdi i den sekundære langtidsprofylakse efter dyb venøs trombose. Herudover pågår der studier for atrieflimren (SPORTIF) og akut coronarsyndrom (ESTEEM) og begge vil blive præsenteret i American College of Cardiology's årsmøde april 2003.



# Familieudredning for trombofili

Søren Risom Kristensen

I en trombofiliklinik har vi jævnligt ønsker om analyse for specifikke mangler som antitrombinmangel, Protein C eller Protein S-mangel hos asymptomatiske individer, fordi én i familien har en sådan defekt. På baggrund af bl.a. nedenslående tilfælde supplerer vi altid disse undersøgelser med Faktor V Leiden og Protrombin 20210A, da de er så hyppigt forekommende.

En mand, trombofiliudredt i midten af 1990'erne, havde fået påvist Protein S-mangel. Han havde selv haft flere tromboser og var derfor i længerevarende AK-behandling. To døtre af mandens ene ægteskab havde begge fået påvist samme Protein-S-mangel. En datter af andet ægteskab var tilsyneladende frikendt for denne mangel af egen læge; men rent faktisk havde denne formentlig skrevet „S-Protein“ på henvisningseddelen, og man havde opfattet det som serum-Protein, hvor svaret var normalt. Denne kvinde blev gravid, fødte dødfødt barn i uge 32 og fik selv DVT få dage efter. Ved trombofiliudredning viste det sig, at hun havde Protein S-mangel og Protrombin 20210A.

Faderen viste sig også at have Protrombin 20210A (første udredning var foretaget før denne var kendt). De to andre døtre viste sig udover

Protein S-mangel begge at have Protrombin 20210A og den ene desuden Faktor V Leiden nedarvet fra moderen, som ikke havde haft tromboser. Alle døtrene havde altså væsentligt større risiko for trombose end først antaget.

## Konklusion:

FV Leiden og Protrombin 20210A er hyppige, og mange bærere er asymptomatiske. Ved familieudredning kan det dels ske, at det udredte familiemedlem var udredt før kendskab til disse to faktorer, og dels kan det ske, at børnene kan have fået flere risikofaktorer fra asymptomatiske forældre. Vi mener derfor, at det er rimeligt altid at tage FV Leiden og Protrombin 20210A med, når vi laver familieudredning.

I øvrigt ønsker vi „hele patienten“ til vurdering, så vi dels undgår kedelige fejltagelser som ovennævnte, og dels kan foretage en samlet vurdering af patient og give relevant information - biokemiske resultater og patient hænger sammen.

# Alcohol and coronary heart disease

Morten Grøn­bæk, MD, Ph.D., Dr. Med. Sci., Professor, Centre for Alcohol Research, National Institute of Public Health, Copenhagen, Denmark

A large number of studies from many different countries have shown a J-shaped relation between alcohol intake and all-cause mortality. The descending leg of the mortality curve is due to a decreased risk of coronary heart disease among those who have a light to moderate alcohol intake. Persons who drink alcohol have a higher level of high density lipoprotein, which has been found to be a mediator of 40-60% of the effect of alcohol on coronary heart disease. Recent large American studies have shown that the J-shaped relation is influenced by age and coronary heart disease risk factor status, since only the elderly and those already at risk of developing coronary heart disease are prevented from this by drinking alcohol. A large study from Australia has suggested that only those who have a steady - in contrast to a binge - intake of alcohol have benefits with regard to coronary heart disease mortality. Recent prospective studies from United Kingdom, Sweden and Denmark have suggested that wine drinkers are at lower mortality than beer and spirits drinkers. Several of the components in wine which may have antioxidant properties are also present in fruits and vegetables. Therefore, diet may play a role in the interpretation of the complex relation between alcoholic beverage type and coronary heart disease mortality. In the Danish Diet Cancer and Health Study, preference

of wine was associated with a higher intake of fruit, fish, vegetables, salad and a higher frequency of use of olive oil for cooking compared with preference of beer or spirits in both men and women, which indicate that diet is an important confounder of the results.

In conclusion, the J-shaped relation between alcohol intake and coronary heart disease seems to be influenced by both age, gender, drinking pattern and type of alcohol. The findings that wine drinkers are at a decreased risk of death from coronary heart disease than non-wine drinkers, can either be explained by a beneficial effect additional to that of ethanol from non-alcoholic substances present in wine, or it can be explained by the fact that wine drinkers have more favorable traits than beer and spirits drinkers.



## Indlæg til DSTH-Forum:

Alle indlæg fremsendes til DSTH, c/o Søren Paaske Johnsen, Aarhus Universitet, Klinisk Epidemiologisk Afd., Vennelyst Boulevard 6, 8000 C (e-mail: spj@soci.au.dk), 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 inden for 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 bladets samlede layout.

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. 27.000
Inderside forside .....	kr. 27.000
Bagside .....	kr. 33.000
1/1-side.....	kr. 23.000

Priserne er eksklusiv moms og gælder for et års udgivelse (2003). For enkeltannoncer kontakt venligst sponsorudvalget.

Annoncemateriale kan leveres som digitalt materiale (QuarkXPress/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, Vejlbjgade 16C, 8240 Risskov, mrk. DSTH-Forum.

## Deadlines 2003

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 inden for 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