

DSTHForum

Medlemsblad for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase



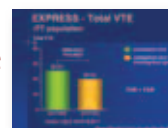
3 | 2003

Indhold

DSTH's historie eller
Den sande og useriøse
beretning om det navn-
kundige selskab i anled-
ning af 10 års jubilæum

**Oprettelse af nyt lægevi-
denskabeligt fagområde:**
Trombose og Hæmostase

Perspektiver
for den kliniske
anvendelse af
oral trombin
hæmning med
ximelagatran



**Systematisk koagulations-
reaktivering ved recidiv af
colorectal cancer**

**Indtryk fra Kirurgisk
Workshop i Århus 22. maj**

Klip fra litteraturen:
Lav-molekylært heparin

Mødekalender



Kommende arrangementer i DSTH

CANCER AND THROMBOSIS- WHAT ARE THE CLINICAL IMPLICATIONS ?

Videnskabeligt møde

Dato: 2. oktober

Tidspunkt: 14.30-18.00

Sted: KAS Gentofte. Program: se side 14

MEDICINSK WORKSHOP

Dato: 23. oktober

Indhold og form: Gennemgang af behandlingsmuligheder for patienter med tromboembolisk sygdom. Interaktiv kursusdag.

Sted: Auditoriet, Århus Amtssygehus

Program: Udsendes til alle medlemmer og kan ses på www.dsth.dk

BESTYRELSE

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@aa.sauh.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

KOLOFON

DSTH-Forum – nr. 2/2003
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

Videnskabelig redaktør

Søren Risom Kristensen

Teknisk red./webmaster

Torben Bjerregaard Larsen
Søren Paaske Johnsen

Redaktionel tilrettelæggelse og produktion

Tuen-media/TM Infolink

Udvalg

PR/Sponsorudvalg

Jørn Dalsgaard Nielsen
Steen Elkjær Husted
Søren Paaske Johnsen

Juridisk udvalg

Lene Hjerrild Iversen
Søren Risom Kristensen

Kursusudvalg

Jørn Dalsgaard Nielsen
Steen Elkjær Husted
Søren Paaske Johnsen

WEB-udvalg

Torben Bjerregaard Larsen (webmaster)
Jørn Dalsgaard Nielsen
Søren Paaske Johnsen

Uddannelsesudvalg

Jørn Dalsgaard Nielsen
Steen Elkjær Husted
Maja Jørgensen
Søren Risom Kristensen

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-præ-

sentationer 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.

Annonceinformation – se www.dsth.dk.

Deadlines 2003

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).

DSTH's HISTORIE eller Den sande og useriøse beretning om det navnkundige selskab i anledning af 10 års jubilæum

Peer Wille-Jørgensen, inseminør, jordemoder og småbørnspædagog

Før man overhovedet overvejer at forsøge at danne et videnskabeligt selskab, må man være klar over, hvorvidt behovet ikke allerede er dækket blandt de ca 130 videnskabelige selskaber, der allerede findes. Dernæst skal man være klar over at processen kræver mere end blot en god idé - der kræves blandt meget andet: Humor, taktisk sans, visioner, tid, rejser, ildsjæle, målsætning, IT-løsninger, medlemmer og sponsorer. I det følgende nævnes en del navne - der kan være folk jeg ikke nævner, trods stor indsats fra deres side i selskabets interesse. Det skyldes delvis forglemmelse fra min side, men også at et af de få områder, hvor DSTH ikke har fungeret optimalt er på arkiv siden. De glemte bedes undskyldt.

I 1986 dannedes en interessegruppe for trombose og hæmostase under Dansk Selskab for Biokemi. Da der samtidig var begyndende forståelse for tværfagligheden i trombose- og hæmostaseproblemer søgte en lille gruppe klinikere kontakt med denne gruppe, men blev afvist. I 1988-89 gjordes et forsøg på at danne et selskab med relation til ISTH af Jørgen Jespersen, Steen Müllertz og Jørn Dalsgaard men uvist af hvilke grunde løb dette forsøg ud i sandet.

Under ISTH-kongressen i Tokyo 1989 boede både medicinere og kirurger på samme hotel og ideen om et tværfagligt selskab med basis i kliniske problemstillinger blev fostret. Der var tilsyneladende ikke basis for et landsdækkende selskab, men man enedes om at starte en Købehavnerklub med tværfagligheden som idegrundlag. Dette afspejledes osse i sammensætningen af den første bestyrelse, der valgtes på den stiftende generalforsamling 2/5 1991, hvor Sixtus Thorsen (klinisk biokemiker) blev valgt til formand og den øvrige bestyrelse bestod af Jørn Dalsgaard Nielsen (intern mediciner), Margit Mantoni (radiolog), Palle Petersen (neurolog) og Peer Wille-Jørgensen (abdominalkirurg). Selskabet fik hurtigt ca 50 medlemmer og holdt videnskabelige møder ca. hver 3. måned.

Den 13/1 1993 var en milepæl i DSTH's fødselsforløb. Her afholdtes et videnskabeligt møde i Københavns Trombose og Hæmostasegruppe, hvor hele programmet var udformet og ledet af jyder. Købehavnergruppen havde nu 6 jyske medlemmer og i November 1993 var tiden moden til at holde stiftende generalforsamling i DSTH. Første formand blev Steen Husted (kardiolog) og efter en hurtig konstituering startedes arbejdet med fynd og klem. Der blev nedsat diverse udvalg og en omfattende møde- og kursusrække blev indledt. Nyhedsbrevet blev startet og medlemmerne strømmede til. Året efter nedlagdes Købehavnergruppen - den havde tjent sit formål og kunne levere en lille sjat penge som startmidler til det nye selskab. I 1994 blev vi associeret til ISTH og i 1995 blev vi optaget i Dansk Medicinsk Selskab.

Formandsskabet skiftedes hver 2-4 år således at Hans Kræmmer Nielsen (intern mediciner) blev formand i 1997, Lars Hvilsted Rasmussen (kardiolog) i 2000 og Jørn Dalsgaard Nielsen (intern mediciner) i 2002. Selvom det kunne synes at formandsskabet har været meget medicinsk domineret har selskabets bestyrelse altid været bredt sammensat mellem specialerne, således har den hårde post som sekretær været besat med en kirurg (Morten Schnack Rasmussen) og senest med en epidemiolog (Søren Paaske Johnsen)

Der er i de forløbende 10 år blevet afholdt gentagne både basale og mere avancerede kurser i koagulation, fibrinolyse og hæmostase. Forskerseminarer, hvor yngre forskere er blevet uddannet i videnskabelig metode er en tilbagevendende begivenhed. Kurserne har altid været velbesøgte og de fleste gange overtegnede. Kronen på værket var i 2002, hvor DSTH arrangerede interskandinaviske kursus i Reykjavik. "Tordenskjolds soldater" har optrådt utallige gange, men der har altid været plads til fornyelse og opdatering.



Siden starten er der afholdt mere end 30 videnskabelige møder, ofte med internationale eksperter som hovedtalere. Møderne er altid velbesøgte. Størst tiltrækning har de årlige Brædstrup-symposier haft. De har efterhånden fået karakter af årsmøder for selskabet - dog uden at generalforsamlingerne har været blandet ind heri. Ved årets møde var der mere end 400 deltagere. Det er vel et af de største videnskabelige møder i landet. Selskabet er i den sammenhæng Hans Kræmmer Nielsen dybt taknemmelig. Møderne har ofte været sponsoreret af forskellige firmaer - gerne i samarbejde. Uden disse sponsorer havde det næppe været muligt at have opbygget det, som vi ser i dag.

Kommunikationsmæssigt har DSTH altid stået stærkt. Vi var tidligt ude med en hjemmeside, der nu opdateres så tilpas hyppigt, at den er brugbar. Nyhedsbrevet er et fast inventar med både faglige, diskuterende og orienterende indlæg. Medlemsmæssigt er vi på omkring 600 hvilket gør os til et af de største specialselskaber i Danmark. Vores økonomi er 10 gange større end da Købehavnergruppen overgav deres opsavede midler til DSTH. Det går kort sagt "ufatteligt godt" - men: Vi mangler den store impact i speciallægeuddannelserne - vi er ikke gode nok til at initiere landsdækkende projekter - vi mangler stadig en dansk klinisk orienteret lærebog.

Der er udfordringer nok, og der vil næppe blive færre. Med disse ord

Tillykke med de 10 år fra os selv.



DSTHs bestyrelse har et ønske om, at Trombose og Hæmostase oprettes som et nyt lægevidenskabeligt fagområde. I den forbindelse har Jørn Dalsgaard, Søren Risom og Maja Jørgensen i maj 2003 været til et orienterende møde i Sundhedsstyrelsen hos kontorchef Carsten Beck, hvor mulighederne herfor blev drøftet. Konklusionen er, at indførelse af den nye speciallægeuddannelse i Danmark fra januar 2004 giver mulighed for at etablere Trombose og Hæmostase som et nyt lægevidenskabeligt fagområde. Ifølge den nye speciallægeuddannelse er det op til de videnskabelige selskaber selv at definere og oprette nye fagområder, samt definere krav til § 14-ankendelse.

Baggrunden for at oprette Trombose og Hæmostase som et nyt lægevidenskabeligt fagområde

Tromboemboliske og hæmorrhagiske sygdomme/komplikationer er en hyppig årsag til mortalitet og morbiditet. Inden for mange forskellige lægevidenskabelige specialer er det derfor nødvendigt dels at have forståelse af hæmostasen og viden om ætiologien til venøs og arteriel tromboemboli dels at have kendskab til diagnosticering og behandling af trombotiske og hæmorrhagiske tilstande. Især inden for de seneste år er kendskabet til hæmostasens kompleksitet øget betydeligt, og der er kommet mange nye diagnostiske metoder. Samtidig er der udviklet en række nye hæmostaseregulerende farmaka, herunder rekombinante koagulationsfaktorer, hvor ukritisk brug kan resultere i alvorlige komplikationer - og øge medicinudgifterne voldsomt. Denne udvikling er en stor udfordring for de fleste læger, og der er et stigende behov for og ønske om specialviden inden for fagområdet. I Danmark findes der enkelte specialafdelinger for trombose og hæmostase, ledet af eksperter, som har specialiseret sig ved igennem mange år at have fulgt udviklingen inden for området. For at fastholde og rekruttere læger til at videreføre denne ekspertise er der

Oprettelse af nyt lægevidenskabeligt fagområde: Trombose og Hæmostase

Maja Jørgensen, Koagulationslaboratoriet, Amtssygehuset i Gentofte

behov for en egentlig uddannelse inden for fagområdet. I Sverige er der oprettet speciallægeuddannelse i "Koagulations- og Blödningsrubningar", en uddannelse, hvor hovedvægten kan lægges på enten laboratorieuddannelse eller klinisk uddannelse. For nylig er danske specialafdelinger godkendt som uddannelsessted for svenske læger, som ønsker denne speciallægeuddannelse. I Danmark er der ganske få klassificerede stillinger inden for specialafdelinger for trombose og hæmostase, og det findes på nuværende tidspunkt påkrævet at etablere en uddannelse for danske læger inden for dette fagområde.

Dette er baggrunden for DSTHs ønske om at oprette Trombose og Hæmostase som et nyt lægevidenskabeligt fagområde.

Den nye speciallægeuddannelse

Den nye speciallægeuddannelse, som forventes indført per 1. januar 2004, er i forhold til den hidtidige langt mere fleksibel og lægger op til en faglig profilering tidligt i uddannelsen. Stillingerne vil ikke længere være klassificerede som nu - under uddannelsen lægges mere vægt på opnåelse af færdigheder end ansættelsesvarighed. Grenspecialisering efter opnåelse af en speciallægeuddannelse i et grundspeciale forsvinder og erstattes af faglig profilering. Den faglige profilering kan starte allerede efter turnus, men foregår især efter afsluttet speciallægeuddannelse under opnåelse af § 14-kvalificering. Sundhedsstyrelsen skal ikke længere godkende § 14-kvalifikationer. Dette overlades nu til § 14-bedømmere, som udpeges af de videnskabelige selskaber.

I den nye speciallægeuddannelse vil der være tre typer kurser:

Tværfaglige kurser i "Ledelse/Administration", "Kommunikation" og "Pædagogik". Disse tre obligatoriske kurser finansieres af staten.

Et "Forsknings/trænings modul", som forventes at blive et 3 måneders kursus, finansieret af amterne.

Specialespecifikke kurser på i alt 6 uger. Disse kurser finansieres af staten. Indhold og varighed af disse kurser er defineret i specialebeskrivelser/målbeskrivelser, som skal udarbejdes af de enkelte videnskabelige selskaber.

Hvad er DSTHs konkrete planer

DSTHs bestyrelse vil nedsætte en arbejdsgruppe, som skal udarbejde målbeskrivelse for en uddannelse i Trombose og Hæmostase som nyt fagområde. Arbejdsgruppen skal indhente oplysninger om uddannelseskrav til lignende speciallægeuddannelser i udlandet og indhente evt erfaringer herfra.

I løbet af efteråret 2003 planlægges arbejdsgruppens resultat fremlagt til diskussion blandt DSTHs medlemmer på et videnskabeligt møde, og herefter vil bestyrelsen sammen med arbejdsgruppen foretage den endelige udarbejdelse af målbeskrivelse for en speciallægeuddannelse i Trombose og Hæmostase.

Den færdige målbeskrivelse for fagområdet skal sendes til sygehusejerne, ligesom den skal være tilgængelig for læger og lægestuderende.

DSTHs kursusudvalg udarbejder forslag til forskellige typer kurser, dels specialespecifikke kurser til uddannelsen i Trombose og Hæmostase, dels mindre omfattende kurser inden for dette fagområde, som skal tilbydes en række af de øvrige lægevidenskabelige selskaber som specialespecifikke kurser inden for deres specialer.

Perspektiver for den kliniske anvendelse af oral trombin hæmning med ximelagatran

Steen Elkjær Husted, Medicinsk-kardiologisk afdeling, Århus Amtssygehus

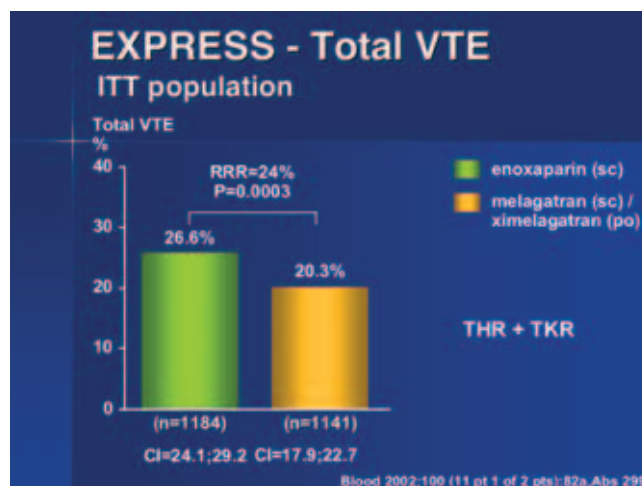
Til langtidsprofylakse med koagulationshæmmer anvendes fortsat idag næsten udelukkende vitamin-K antagonist (VKA), og den hyppigst anvendte er warfarin. Indikationerne for VKA-behandling er mangfoldige, men kvantitativt vigtig er atrieflimren, dyb venetrombose og lungeemboli samt artificielle hjertklapper. I Danmark anslås det, at ca 40.000 er i VKA-behandling og antallet er stigende.

Behandlingen er problematisk, idet følsomheden for VKA udviser betydelige inter- såvel som intraindividuelle variationer, ligesom en række lægemidler, kost og kliniske tilstande påvirker effekten. Til kontrol af koagulationshæmningen under behandlingen anvendes måling af protrombintid, der udtrykkes som en INR (International Normalized Ratio)-værdi for på den måde at mindske betydningen af testmetode og reagenser for den målte værdi. INR skal ligge i et snævert terapeutisk interval for at sikre en effektiv antitrombotisk effekt uden samtidig betydende blødningsrisiko.

Udvikling af nye koagulationshæmmere med direkte og mere forudsigelig effekt på koagulationskaskaden vil derfor kunne få særdeles store implikationer for den antikoagulerende behandling.

Ximelagatran omdannes i leveren til melagatran, som er en direkte trombinhæmmer med reversibel effekt på både cirkulerende og fibrinbundet trombin. Farmakokinetiske studier har demonstreret en stabil og reproducerbar farmakokinetik, hvilket muliggør anvendelse af fixeret oral dosering uden laboratoriekontrol af den koagulationshæmmende effekt. Der er ikke fundet nogen klinisk signifikant interaktion med føde, alkohol eller cytokrom P450. Ved oral administration opnås den maksimale koncentration af ximelagatran i plasma efter ca 1/2 time og melagatran 2-3 timer. Melagatran elimineres ca. 80% gennem nyrerne og har en plasmahalveringstid på 4-5 timer (patienter). Ximelagatran administreres 2 gange daglig og ved længerevarende behandling sker der ingen ændring i de farmakokinetiske egenskaber og ingen kumulering af melagatran.

I en række fase III undersøgelser har stoffet været anvendt som tromboseprofylakse mod venøs tromboemboli i forbindelse med elektiv hofte- og knæalloplastik, langtidsprofylakse ved venøs tromboemboli (VTE) samt som tromboseprofylakse ved atrieflimren.



Elektiv hofte- og knæalloplastik

I Express-undersøgelsen blev randomiseret 2764 patienter til subkutan (s.c.) enoxaparin 40 mg daglig eller melagatran (s.c. 2 mg umiddelbart før kirurgi og 3 mg om aftenen efter) efterfulgt af ximelagatran 24 mg to gange daglig i 8-11 dage. Bilateral flebografi ved afslutning af behandlingen og dokumenteret klinisk VTE viste en signifikant lavere risiko i ximelagatran end i enoxaparin gruppen (20,3 vs 26,6%; RRR 23,6%; $p < 0,0003$) (Figur 1). Blødningsfrekvensen var henholdsvis 3,3 og 1,2%, hvoraf ingen var fatale.

Behandling af akut dyb venetrombose med eller uden lungeemboli

I Thrive-undersøgelsen, som var en non-inferior undersøgelse, blev der randomiseret 2491 patienter til ximelagatran 36 mg 2 gange daglig i 6 måneder eller enoxaparin sc 1 mg/kg 2 gange daglig i minimum 5 dage efterfulgt af warfarin i 6 måneder. Undersøgelsen var dobbelt blind og der blev anvendt dobbelt-dummy teknik. Bilateral kompression ultralydsskanning af benene og ventilations-perfusionskintografi af lungerne blev anvendt som billeddiagnostiske metoder, og 37% fik påvist lungeemboli (LE).

Primær endepunkt recidiv VTE blev diagnosticeret hos 2,1% og 2,0% i henholdsvis ximelagatran- og

enoxaparin/warfarin-gruppen (ITT; 95% CI -1,0%,+1,3%). Med On Treatment analyse (OT) var incidensen 2,0% og 1,5% (95% CI -0,6%,+1,6%) og mortaliteten var i de to grupper 2,3% og 3,4% (ITT; 95% CI -2,0%,+0,2%). Større blødningskomplikationer blev registreret hos 1,3% i ximelagatran- og 2,2% i enoxaparin/warfarin-gruppen (OT; 95% CI -1,9%,+1,1%) og stigning i ALAT >3 gange øverste normalområde blev registreret hos 9,8% og 2,0%.

Langtids sekundær profylakse ved venøs tromboemboli

Patienter med DVT eller LE behandles sædvanligvis med VKA i 6 måneder, evt. kortere ved tilstedeværende transiente, reversible risikofaktorer eller længere ved betydende trombofili eller andre betydende ikke-reversible risikofaktorer. I Thrive III-undersøgelsen blev 1233 patienter med VTE randomiseret til langtids sekundær profylakse med ximelagatran 24 mg to gange daglig i 18 måneder eller placebo efter 6 måneders behandling med VKA (Figur 2). Undersøgelsen var dobbelt blind og primær endepunkt var symptomatisk objektiv verificeret VTE.

VTE blev diagnosticeret hos 12 patienter (2,8%) i ximelagatran-gruppen og 71 patienter (12,6%) i placebo-gruppen (p<0,0001; 95% CI 0,09-0,30). Der var henholdsvis 6 og 5 større blødningskomplikationer i ximelagatran- og placebo- gruppen, heraf henholdsvis 0 og 2 tilfælde med intrakraniell blødning. Større og mindre blødningskomplikationer forekom hos hen-

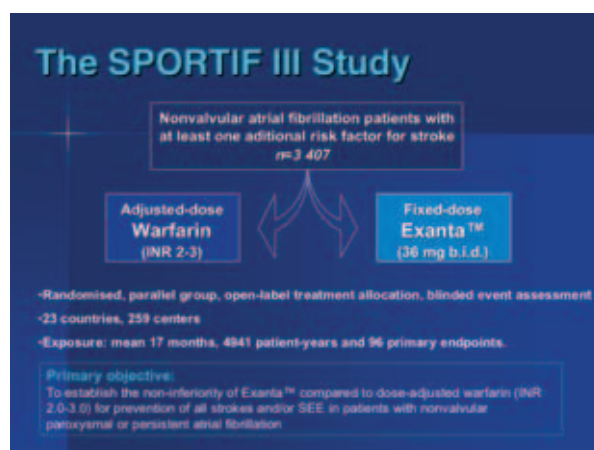
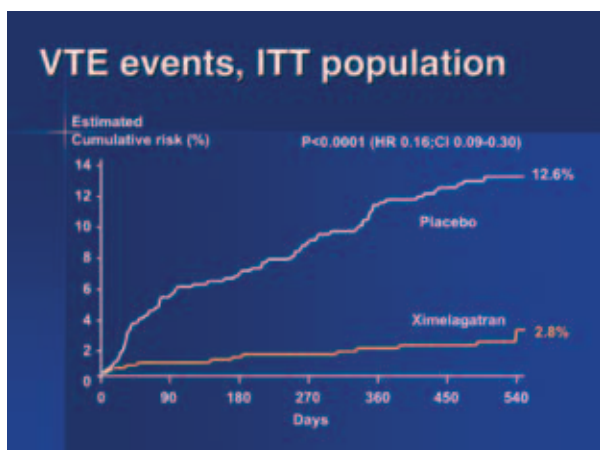
holdsvis 23,9% og 21,0% (p<0,17; 95% CI (0,93-4,53). I ximelagatran-gruppen var der ingen dødsfald med relation til blødning eller LE, medens der var 3 LE-relaterede dødsfald i placebo-gruppen.

Hos ximelagatran behandlede patienter optrådte stigning i alaninaminotransferase (ALAT) til > 3 gange øvre normalgrænse hos 6,4% mod 1,2% i placebo-gruppen. ALAT stigningen var i alle tilfælde reversibel ved ophør med ximelagatran.

Tromboemboliprofylakse hos patienter med atrieflimren

Atrieflimren (AF) optræder hos 5-6% af alle over 65 år og mere end halvdelen af disse tilfælde forekommer hos personer over 75 år, som har en særlig høj risiko for apopleksi på >5% per år. Apopleksi hos patienter med AF har højere mortalitet og morbiditet end hos patienter med sinusrytme. VKA kan reducere risikoen med 2/3, men blandt andet på grund af frygten for blødningskomplikationer og compliance-problemer er især de ældre underbehandlet.

I Sportif III-undersøgelsen blev der randomiseret 3407 patienter med AF og mindst én ekstra risikofaktor for apopleksi til ximelagatran 36 mg 2 gange daglig uden laboratoriemæssig koagulationskontrol eller warfarin med dosis tilpasning efter måling af INR (2,0-3,0). Studiet var åben og primær endepunkt var apopleksi eller systemisk embolisering. Styrkeberegningen i studiet var baseret på at påvise, at ximelagatran ikke er dårligere end warfarin med en



prædefineret margin på 2% for forskellen i primære endepunkter (Figur 3).

Patienternes gennemsnitsalder var 70 år med ca 1/3 af populationen på 75 år eller mere. Gennemsnits INR var 2,5; 66% af de målte værdier lå i intervallet 2,0-3,0 og 80% i intervallet 1,8-3,2.

Med ITT analyse blev der registreret 40 (1,6%/år) endepunkter i ximelagatran-gruppen og 56 (2,3%/år) i warfarin-gruppen ($p=0,10$) (Figur 4). Anvendes OT analyse blev der registreret henholdsvis 29 (1,3%/år) og 52 (2,2%/år) primære endepunkter ($p=0,018$; RRR 41%) (Figur 5). Der var lidt færre større blødningskomplikationer i ximelagatran-gruppen (1,3%/år) end i warfarin-gruppen (1,8%/år) (NS), medens frekvensen af større og mindre blødninger var mindre, henholdsvis 25,5% og 29,5% per år ($p=0,007$). Der var ingen forskel i risikoen for intrakraniell blødning.

Transient og generelt asymptomatisk ALAT stigning til >3 gange øverste normalgrænse forekom hos 6,5% i ximelegatran-gruppen og 0,7% i placebo-gruppen. Resultater fra Sportif V, som er placebokontrolleret og blindet med et lignende antal patienter kan forventes senere på året.

Ximelagatran hos patienter med akutte koronare syndromer og stigning i troponiner


I Esteem-studiet blev radomiseret 1900 patienter med akutte koronare syndromer og stigning i troponin plasmakoncentrationen til behandling med

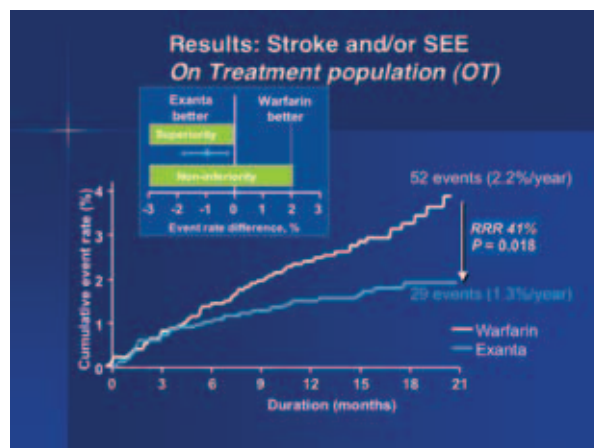
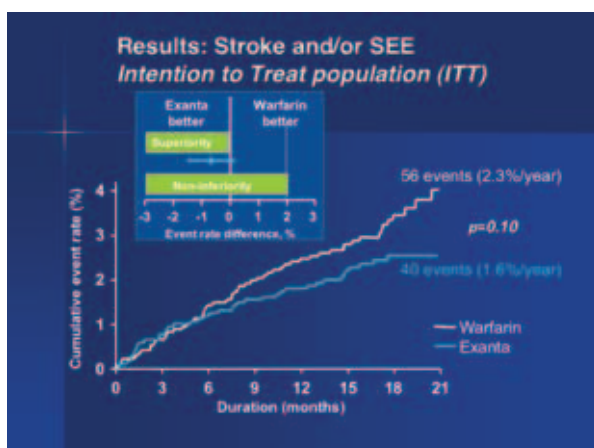
ximelagatran i forskellige fikserede doser eller placebo 6 måneder med opstart indenfor 14 dage efter det akutte tilfælde.

Resultaterne af dette studie kan forventes primo september 2003 ved det årlige møde i European Society of Cardiology i Wien.

Konklusion

Direkte trombinhæmning med oral ximelagatran har givet meget lovende resultater hos en bred vifte af trombosetruede patienter og patienter med manifest trombose. Stoffet har vist effekter, der er mindst på linie med de idag veletablerede behandlinger og kan anvendes i fikseret daglig peroral dosering uden behov for laboratoriemæssig koagulationskontrol. Transient og reversibel påvirkning af ALAT optræder hos ca 6-7% indenfor de første måneder af behandlingen. Noget lignende om end tidligere optræder under behandling med heparin.

Blødningsrisikoen under behandlingen er på linie med de eksisterende behandlinger og synes endda mindre hos AF patienter sammenlignet med warfarin. Om forklaringen på dette skal søges i alderfordelingen i dette studie (mange gamle) kræver yderligere analyser. 



Cancer and thrombosis – what are the clinical implications ?

Scientific meeting

Danish Society on Thrombosis and Hemostasis

Time: 2. October 2003

Place: Store Auditorium, KAS Gentofte Hospital, Copenhagen

Programme:

Coffee: 14.30-15.00

Chairmen: Henrik Toft Sørensen and Lene Hjerrild Iversen

15.00-15.05 Introduction
Henrik Toft Sørensen, Professor, Dr.Med.Sci,
Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Denmark

15.05-15.25 Cancer and thrombosis- biological aspects
Lene Hjerrild Iversen, PhD,
Department of Gastrointestinal Surgery, Aarhus University Hospital, Denmark

15.25-15.45 Cancer and thrombosis- epidemiological aspects
Henrik Toft Sørensen, Professor, Dr.Med.Sci,
Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Denmark

15.45-16.30 Screening for cancer among patients with venous thromboembolism- should it be done?
Martin H. Prins, Professor
Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Academic Medical Centre, University
of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands

16.30-17.50 Antithrombotic treatment for patients with cancer- new studies
Ajay K. Kakkar, Professor
Imperial College School of Medicine, Hammersmith Hospital, London, United Kingdom

17.15-17.30 Thromboprophylaxis for cancer patients undergoing surgery
Morten Schnack Rasmussen, MD
Dept. of Surgical Gastroenterology K, Bispebjerg Hospital, Denmark

17.30-18.00 Panel discussion

18.00 Light meal

The meeting is supported by Pfizer with an unrestricted grant

Indtryk fra Kirurgisk Workshop i Århus 22. maj

Af Nana Wiberg

Som nyt medlem deltog jeg sammen med mange andre i DSTH's kirurgiske workshop i Århus, med titlen "Håndtering af blødning i forbindelse med kirurgi og nye tromboseprofylaktiske metoder."

Mit håb var at få min basale viden opdateret og måske endda få lidt mere med hjem, og det fik jeg.

Det var en utrolig god dag, hvor foredragsholderne var velforberedte og programmet velovervejet med gennemgang og diskussion af relevante cases.

Den første halvdel af dagen omhandlede **blødning**. Lene H. Iversen og Søren Risom gennemgik blødningstyper på kirurgisk afdeling (den primære hæmostase, koagulationssystemet og fibrinolysen), samt hvordan man laboratoriemæssigt kan adskille og udrede for lidelser i disse. De mulige terapeutiske tiltag blev forelagt. Jeg synes, det her er vigtigt at nævne, at svær lever- og nyreinsufficiens giver en Von Willebrand lignede effekt, samt at behandling med lavmolekylært heparin giver forlænget APTT. Som oplæg til de efterfølgende cases gennemgik Jørn Dalsgaard først håndteringen af patienter i antitrombotisk behandling i forbindelse med kirurgi, og herefter blev vi præsenteret for de nyeste tiltag indenfor behandlingen af blødning under og efter kirurgi. Det rekombinante Faktor VIIa- produkt Novo Seven blev omtalt. Tidligere er dette stof kun givet til hæmofili-patienter, men tilfældigt blev man opmærksom på

den fortrinlige hæmostaserende effekt ved ukontrollerbare blødninger efter krigstraumer og senere også efter større kirurgiske blødninger.

Den anden halvdel af dagen omhandlede **nye tromboseprofylaktiske metoder**. De generelle retningslinier for den nuværende tromboseprofylakse blev gennemgået af Ole Thorlacius-Ussing. Lars Borris og Steen Elkjær Husted fremlagde herefter de nyeste forskningsresultater, der foreligger vedr. de nye anti-trombotiske præparater; pentasakkarider og trombinhæmmere. Pentasakkariderne virker ved selektivt at hæmme koagulationsfaktor Xa uden samtidig at hæmme koagulationsfaktor IIa og trombinhæmmere ved selektivt at hæmme koagulationsfaktor IIa. Præparaterne har vist en mindst lige så høj effektivitet, sikkerhed og compliance som de nu anvendte lavmolekylære hepariner.

Efter disse indlæg var dagens program slut. Godt ør i hovedet og noget klogere tog jeg hjem med en pakke mintpastiller i lommen. En reklame for Novo Seven. Et præparat med for mig at se nogle utrolig spændende fremtidsperspektiver. Og hvad angår de nye midler til forebyggelse af trombose, da står vi måske overfor endnu et "generationsskift", som vil give os mulighed for mere sikre og måske mere enkle midler til forebyggelse af tromboserelaterede sygdomme.

Systemisk koagulations-reakivering ved recidiv af colorectal cancer

Lene H. Iversen og Ole Thorlacius-Ussing

Kirurgisk gastroenterologisk afdeling A, Aalborg Sygehus Syd

Der er en velkendt interaktion mellem cancer og hæmostasesystemet: Dels er hæmostasesystemet involveret i cancervækst og metastasering, dels har patienter med cancer øget trombosedens. Hos mange patienter med cancer kan der biokemisk ofte påvises hyperkoagabilitet.

Vi har tidligere publiceret, at patienter med nydiagnosticeret, resecebar colorectal cancer har biokemiske tegn på øget trombindannelse påvist ved hjælp af fragment 1+2 (F1+2) og trombin-antitrombin komplekser (TAT)¹. Denne koagulationsaktivering var ophørt 3 måneder efter kurativ operation. Samtidig fandt vi, at patienter med nydiagnosticeret, dissemineret colorectal cancer også havde tegn på øget fibrindannelse, målt ved soluble fibrin (SF). Hos disse patienter var såvel den øgede trombindannelse som den øgede fibrindannelse endnu mere udtalt 3 måneder efter et palliativt operativt indgreb.

I et prospektivt studie har vi fulgt 113 patienter i 5 år efter, de er intenderet kurativt opereret for colorectal cancer². Patienterne havde ikke tidligere haft cancer, havde ingen erkendte hæmostasesygdomme og skulle have overlevet minimum 6 måneder efter det operative indgreb. Ved ambulante kontroller efter 3, 6, 12

og 16 måneder samt 2, 3, 4 og 5 år blev patienterne undersøgt med henblik på evt. recidiv, og der blev udtaget blodprøve til analyse for F1+2, TAT og SF. Analyseteknikken var ELISA, og der blev anvendt kommercielle analysekits.

Der blev påvist recidiv hos 42 patienter. Disse patienter blev på bedste vis matchet med 58 patienter uden recidiv ud fra alder, køn, lokalisation af tumor, Dukes' stadie og postoperativt regime med tromboseprofylakse (heparin 5,000 IE x 3 vs. Enoxaparin 40 mg dlg.).

Idet vi anvendte medianen af de præoperative værdier af F1+2, TAT og SF som skæringspunkt, undersøgte vi, om der var nogen sammenhæng mellem disse værdier og dels over-all overlevelse, dels cancer-fri tid. En sådan sammenhæng var vi ikke i stand til at påvise.

De postoperative værdier af F1+2, TAT og SF var sammenlignelige for patienter, der senere fik recidiv og for vedvarende recidiv-frie patienter - indtil 6 måneder før påvisning af recidiv, Fig. 1. På dette tidspunkt havde patienter med senere recidiv højere værdier af TAT. På tidspunktet, hvor recidiv blev påvist,

Tabel 1: Ændringer af F1+2, TAT og SF i perioden 6 måneder postoperativt til recidiv

	Recidiv (n = 42)	Recidiv-frie (n = 58)	P-værdi
F1+2, (nmol/l)	0.18 (-0.04-(+0.39))	-0.02 (-0.11-(+0.06))	P=0.09
TAT, (mg/l)	1.30 (0.18-2.42)	-0.58 (-1.15-(-0.03))	P<0.01
SF, (mg/l)	7.59 (0.44-14.75)	0.30 (-0.83-(+1.42))	P<0.05

Værdierne er mean (95% CI)

var såvel TAT som SF signifikant højere end hos patienter uden recidiv.

Den gennemsnitlige ændring af værdierne for F1+2, TAT og SF fra tiden 6 måneder efter det operative indgreb og indtil recidivtidspunktet var klart større for patienter med recidiv end for vedvarende recidiv-frie patienter, Tabel 1.

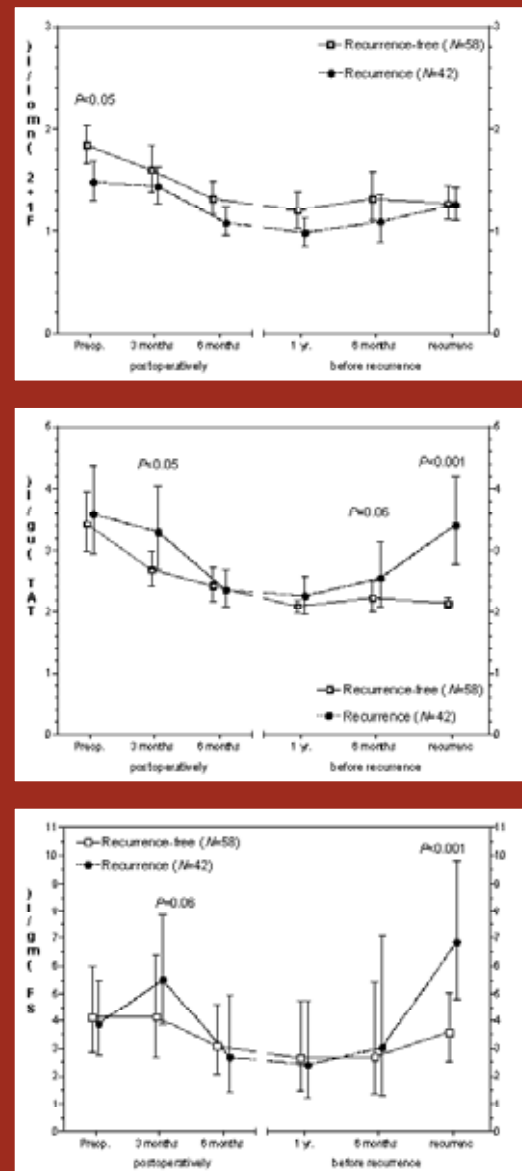
Påvisning af koagulations-reaktivering i forbindelse med recidiv af cancer, her colorectal cancer, er ny viden. Selvom resulterne synes lovende, er de anvendte koagulationsmarkører dog ikke cost-effective i praksis til at detektere evt. recidiv ved colorectal cancer af flere årsager. Dels er F1+2, TAT og SF ikke specifikke for cancer, dels er den præanalytiske og analytiske usikkerhed ikke helt negligeabel.

Undersøgelsens resultater bekræfter dog den nære relation mellem hæmostasesystemet og cancer på en ny måde.

Referencer

1. Iversen LH, Thorlacius-Ussing O. Relationship of coagulation test abnormalities to tumour burden and postoperative DVT in resected colorectal cancer. *Thromb Haemost* 2002; 87:402-8.
2. Iversen LH, Thorlacius-Ussing O. Systemic coagulation reactivation in recurrence of colorectal cancer. *Thromb Haemost* 2003; 89:726-34.

Figur 1.: Værdier af F1+2, TAT og SF i plasma før og efter intermitteret kurativ operation for colorectal cancer. Follow-up: Indtil recidiv eller 5 Dr.



Lav-molekylært heparin – effekt og sikkerhed ved akutte koronare syndromer.

Steen Elkjær Husted, Medicinsk-kardiologisk afdeling, Århus Amtssygehus

Patienter med akutte koronare syndromer (AKS) kan risikostratificeres på baggrund af kliniske, biokemiske og elektrokardiografiske data. Antitrombotisk og interventional behandlingsstrategi kan baseres på risikoprofilen for den enkelte patient og kan omfatte co-administration af flere antitrombotiske stoffer og tidlig perkutan koronar intervention (PCI) eller koronar by-pass graftning (CABG). Det er derfor vigtigt at have valide data for blødningsrisikoen, når der anvendes kombination af forskellige antitrombotiske stoffer både uden og med samtidig intervention.

Lav-molekylært heparin (LMWH) er en klasse af stoffer med forskellige farmakokinetiske og -dynamiske egenskaber, men de har alle den fordel sammenlignet med ufraktioneret heparin (UFH), at de kan anvendes vægtbaseret med subkutan administration og uden kontrol af den koagulationshæmmende effekt. Af de to artikler opsummerer den ene (Wong et al) kliniske data vedrørende effekt og sikkerhed for LMWH sammenlignet med UFH og den anden er en metaanalyse for deres anvendelse i forbindelse med trombolyse (Thérout and Welsh).

Det fremgår, at LMWH er mere effektiv end UFH hos trombolysebehandlede AKS patienter, men risikoen for blødningskomplikationer synes højere, især hos ældre over 75 år, når de kombineres med vævs-plasminogen aktivator eller analoger hertil. Et større studie hos ældre er på vej (EXTRACT).

Som stabiliserende behandling ved AKS uden ST-elevation i EKG er LMWH effektiv og sikker både ved kombination med acetylsalicylsyre (ASA), ASA og clopidogrel samt ASA og glykoprotein IIb/IIIa receptor blokkere. Anvendelse af LMWH i forbindelse med PCI undersøges i øjeblikket i flere store studier (SYNERGY og ACT ONE).

LMWH kan således erstatte UFH hos de fleste patienter med AKS, men før en mere general anvendelse hos ældre patienter i forbindelse med trombolyse og i forbindelse med PCI er der behov for flere data fra igangværende studier.

Valg af og den kliniske anvendelse af et LMWH præparat bør baseres på en dokumenteret effekt og risikoprofil samt dosering i større kliniske undersøgelser.

Referencer

1. Wong GC, Giugliano RP, Antman EM. Use of low-molecular-weight heparins in the management of acute coronary artery syndromes and percutaneous coronary intervention. JAMA 2003;289:331-342.
2. Thérout P, Welsh RC. Meta-analysis of randomized trials comparing enoxaparin versus unfractionated heparin as adjunctive therapy to fibrinolysis in ST-elevation acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2003;91:860-864.

Kalender – Eksterne møder

**European Thrombosis Research Organisation
10th advanced Teaching Course in Thrombosis**

Blankenberge, Belgien

25.-31. oktober, 2003

<http://www.kuleuven.ac.be/mcm/EurThrombosis/>

**The American Society of Hematology
45th Annual Meeting And Exposition
2003 ASH Annual Meeting**

San Diego, Californien, USA

6.-9. december, 2003

<http://www.hematology.org/meeting/>