

DSTHForum

Medlemsblad for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase



Nye og flere artikler

Dette første nummer fra den nye redaktionsgruppe byder på en række nye rubrikker, blandt andet: Case stories og Klip fra litteraturen Læs mere side 6



Indhold

Formanden skriver:

Nye aktiviteter i DSTH

Kalender:

Kommende arrangementer i DSTH

Kønshormoner og trombose

Mesenteriel iskæmi

Autoreferat:

Risikofaktorer for apopleksi

Mødekalender

Case story

Klip fra litteraturen



www.dsth.dk

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

Nr. 1 / 2003

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. 1/2003

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

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.

Nye aktiviteter i DSTH

Ifølge vedtægterne er DSTH's formål bl.a. at fremme den teoretiske og kliniske forskning inden for trombose og hæmostase og at skabe kontakt mellem de forskellige grene inden for trombose- og hæmostaseforskning i Danmark.

For i fremtiden at leve endnu bedre op til disse dele af formålparagraffen har Bestyrelsen besluttet at lancere en ny slags arrangementer i DSTH: Klubmøder. Tanken er, at disse skal være forholdsvis uformelle møder for en mindre kreds af særligt interesserede, hvor vægten lægges på diskussion og udveksling af erfaringer snarere end på katedral præsentation ved inviterede foredragsholdere.

I dette nummer af DSTH Forum annonceres den første invitation til et klubmøde, hvor emnet er dyremodeller i trombose- og hæmostaseforskning. Ved dette møde vil de danske forskere, der udfører eller har udført dyreeksperimentelle undersøgelser inden for trombose eller hæmostase, kort forelægge deres resultater og erfaringer, idet der lægges særlig vægt på modeller og metoder. Håbet er, at der kan udveksles erfaringer og idéer til gensidig inspiration. Da der vil være fri adgang for alle interesserede, kan man desuden håbe på, at tilhørere med interesse for området kan få inspiration eller ligefrem kontakter til fremtidige samarbejdspartnere.

En række andre emner eller forskningsområder vil utvivlsomt være egnede til behandling ved sådanne klubmøder, og Bestyrelsen opfordrer alle, der har forslag til emner, om at meddele disse til sekretæren på spj@soci.au.dk eller formanden på jdn@dadlnet.dk. Godkendte forslag vil blive annonceret i DSTH Forum og på www.dsth.dk – i almindelighed vil der være adgang for alle

interesserede, men tilmelding vil være nødvendig, hvis man ønsker at fremlægge data eller lignende præsentation ved møderne.

En anden ny aktivitet er specialeorienterede workshops. Vi lægger ud med en kirurgisk workshop den 22. maj, og fortsætter med en medicinsk og en anæstesiologisk workshop i efteråret. Workshopmøderne er heldagsmøder, hvor hovedvægten lægges på den praktiske håndtering af trombose- og hæmostaseproblemer inden for de forskellige specialer. Invitationer udsendes til DSTH's medlemmer og til medlemmer af de relevante speciale-selskaber. Heldagsmøderne skal give plads til både teoretisk gennemgang, fremlæggelse og diskussion af sygehistorier samt andre interaktive tiltag. Ved møderne vil vi søge at nå konsensus om diagnostiske og terapeutiske procedurer vedrørende tromboemboliske og hæmostasemæssige problemer inden for specialet, således at deltagerne føler bedre rustet til at løse disse problemer i den daglige rutine. Læger, som har ansvar for udfærdigelse af afdelingsinstrukser om trombose-/hæmostaseproblemer inden for deres speciale, bør oplagt deltage i workshopmøderne.

Trods de nye aktiviteter svigter vi ikke de etablerede. Der vil også i år også blive arrangeret traditionelle videnskabelige møder og et basalkursus i trombose og hæmostase. Basalkurset finder sted den 3.-4. juni på Vejle Fjords Kursuscenter. Tilmeldingsblanket til basalkurset findes inde i bladet.

Jørn Dalsgaard Nielsen
Formand for DSTH



DSTHForum

Dette er første nummer fra den ny redaktionsgruppe. I DSTHForum vil der nu være en række gennemgående rubrikker, som til stadighed vil dukke op, om end alle punkter ikke vil være med i hvert nummer.

Vi opfordrer alle til at komme med indlæg inden for de forskellige rubrikker. Vi håber mange vil deltage i processen, så vi får et læseværdigt og spændende blad. Nedenfor er angivet de forskellige punkter med ønsket omfang – vi ønsker dog ikke at være rigide, så indlæg kan være kortere eller længere under hensyntagen til det enkelte emne.

Der vil til stadighed være spændende faglige emner inden for vores felt. I dette nummer har vi information om status for anvendelse af hormon-behandling efter det vigtige Monaco-møde i september samt en oversigt over mesenterial-tromboser. Omfanget for denne slags indlæg vil være ca 1000-1500 ord.

I „Diskussionsforum“ vil vi gerne have spændende sygehistorier, hvor vi opnår ny indsigt gennem pragmatiske behandlinger, eller som giver anledning til nye overvejelser, og som alt i alt kan bringe os lidt videre. Omfang vil være 2-400 ord.

„Statusartikler“ skal være en kort oversigt over et emne. De skrives af eksperter på området, og de står for forfatterens egen regning, om end de formodes at have et accepteret state-of-the-art indhold. De må meget gerne kommenteres, hvis man er uenig. Omfang 600-1000 ord.

I „Referater“ kan man give et kort referat af phd- afhandling, disputats eller en artikel i et internationalt tidsskrift. Vores felt spreder vidt, så dette punkt kan hjælpe med at holde alle orienteret og samtidig sætte fokus på, hvad forskellige medlemmer laver af forskning. Omfang ca. 2-600 ord.

„Anmeldelser“ kan omhandle referenceprogrammer, rapporter, bøger, som har interesse for vores felt. Skal fremhæve væsentlige forhold af interesse for medlemmer samt evt. kritik. Omfang 2-500 ord.

„Nyheder“ skal hjælpe med at holde os alle orienteret om spændende nye opdagelser, som giver anledning til nye teorier, nye behandlingsformer, nye undersøgelser og lignende. Omfang 2-300 ord.

Alle indlæg må meget gerne kommenteres med kritiske bemærkninger og tilføjelser, så vi får lidt diskussion i bladet.

Tænk på DSTHForum hver gang du ser eller laver noget spændende inden for vores felt og send noget skriftligt til:

Email: srk@imbmed.sdu.dk
Snailmail: Søren Risom, afd KKA,
Odense Universitetshospital, 5000 Odense C.

På redaktionsgruppens vegne
Søren Risom Kristensen

Kommende arrangementer i DSTH

Klubmøde

Dyremodeller i trombose- og hæmostaseforskning
Onsdag d. 23. april kl. 14.00
Auditoriet, Klinisk Kemisk Afd. KKA,
1. sal, Bygn. 1

Odense Universitetshospital
Alle er velkomne
Kaffe og the, øl og vand kan købes
Kontaktperson: Hans B. Rahr, tlf. 29 69 46 36

DSTH's 10 års jubilæumsmøde/- 7. Brædstrupsymposium

Antitrombotisk behandling- Hvad er der sket de sidste 10 år?
Fredag d. 2. maj kl. 14.00
Hotel Pejsegården, Brædstrup

Åbent for alle medlemmer af DSTH.
Efterfulgt af middag.
Der udsendes individuel invitation til alle medlemmer.

Kirurgisk workshop Blødning og tromboseprofylakse

Dato: 22. maj
Tidspunkt: Tentativt sat til kl 9 - 16
Sted: Auditoriet ved kantinen på
Århus Amtssygehus

besluttet at gentage det i en lidt anden form, nemlig som workshop. Emnerne er altså blødning og tromboseprofylakse i forbindelse med kirurgi, og såvel standardbehandling som nye behandlingsmuligheder vil blive gennemgået både katedralt og gennem cases.

I september 2002 holdt vi et møde i Odense om blødninger og tromboseprofylakse i forbindelse med kirurgi. Der har været adskillige opfordringer til at gentage mødet. Vi har

Det forventes, at deltagelse bliver gratis eller i al fald meget billig. Deltagerantal ca 80. Der udsendes materiale om workshoppen senere til alle medlemmer med tilmeldingskupon.

Basalkursus i trombose og hæmostase

Dato: 2.-3. juni
Tidspunkt: Start kl. 9.00 d. 2. juni
Slut kl. 16.00 d. 3. juni

Sted: Vejlefyord Centret, Stouby
Der udsendes individuel invitation til alle medlemmer.

The Third European Consensus Development Conference on Sex Steroids and Cardiovascular Diseases:

“On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT”

Monte Carlo 7-9 November 2002

*Sven O. Skouby, Gynækologisk/obstetrisk klinik og jordemodercenter, H:S Frederiksberg Hospital
Jørgen Jespersen, Klinisk-kemisk afdeling, Centralsygehuset Esbjerg Varde*

Risikoen for kardiovaskulære komplikationer i forbindelse med anvendelse af kønshormoner i form af p-piller eller hormonel substitutionsbehandling efter menopausen (HRT), har været genstand for debat siden introduktionen af disse behandlingsmuligheder. Især har der i både videnskabelige tidsskrifter og massemedier været reaktion på a) offentliggørelsen i 1995 af forskellen i risikoen for dyb venøs trombose ved anvendelse af såkaldte 2. og 3. generations p-piller (1), b) resultaterne fra HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) undersøgelsen i 1998 over HRT som sekundær profylakse ved kendt iskæmisk hjertekarsygdom (angina pectoris eller tidligere AMI) (2) og c) resultaterne fra WHI (Women Health Initiative) undersøgelsen over effekten af HRT som primær profylakse, der i 2002 blev offentliggjort 3 år før planlagt (3). Undersøgelsen blev afsluttet fordi, det blev vurderet, at de samlede risici, herunder specielt brystcancer oversteg fordelene og fordi HRT mod forventning øgede risikoen for hjertekarsygdomme. Kommentarer fra dansk side af WHI og HERS

(I+II) undersøgelserne har efterfølgende været bragt i Ugeskr Læger (4,5) og i Acta Obstet Gynecol Scand (6). Også internationale kommentarer har været offentliggjort i stort antal. De seneste kommentarer inddrager også resultater fra efterfølgende randomiserede undersøgelser, som f.eks. ESPRIT (Estrogen in the Prevention of ReInfarction Trial) (7).

De oplagte spørgsmål, der må stilles efter fremkomsten af de prospektive randomiserede HRT data er, hvilken klinisk konklusion, der skal drages for den enkelte postmenopausale kvinde mht. behandlingsindikation og hvilke nye forsknings- og udviklingsinitiativer, undersøgelserne har nødvendiggjort. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) har reageret med udarbejdelsen af en klinisk vejledning for ordination af HRT i forbindelse med et guidelines møde på Hindsgavl Slot, september 2002 (www.dsog.dk). De forskningsmæssige udfordringer, som interventionsundersøgelserne har medført er bl.a. formuleret af Jacques E. Rossouw, US Department

Epidemiology

1. Identification of risk factors and their attributable risk for CVD* in women
2. Risk modification by OC** and HRT on the risk of CVD
3. How to transfer epidemiological findings to individual care prescription

Pharmacology

1. How do we interpret differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics in the hormonal composition when translating epidemiological data into clinical practice
2. How does tissue variation of hormonal receptors translate into pharmacodynamics
3. How can we improve future patient strategy based on pharmacological aspects

Mechanisms and markers

1. How to validate biomarkers in relation to cardiovascular risk
2. Where are we in the process of explaining epidemiology from biological data using biomarkers
3. Future directions

**CVD: Cardiovascular disease

**OC: Oral contraception

Tabel 1. Konsensussspørgsmål

of Health and Human Services, National Heart, Lung and Blood Institute og medansvarlig for WHI undersøgelsen. I en kommentar i The Lancet, December 2002 (8) anføres det: *"However, given the current evidence of increased risk early after starting hormones, the research priority now is to identify the mechanisms and markers of risk. If they can be identified, such markers may lead to the identification of women who are of lower risk for early cardiovascular events and also to the testing of hormones that do not trigger these mechanisms"*.

Netop identifikation af mekanismer og anvendelsen af risikomarkører for trombose under hormonbehandling var temaet for den 3. Europæiske konsensuskonference organiseret af International Sex Steroid Foundation og med støtte fra Scandinavian Menopause Society (SMS), European Menopause and Andropause Society (EMAS) og European Society of Contraception (ESC). Som ved de to tidligere konferencer (9,10) var strukturen for mødet baseret på en tværdisciplinær og international specialistedeltagelse med henblik på at sikre up-to-date

information inden for epidemiologi, farmakologi, endokrinologi, reproduktionsmedicin og hjertekar-sygdomme.

Strukturen på mødet var i overensstemmelse med retningslinierne for konsensuskonferencer foreslået i JAMA (11). Den efterfølgende rapport blev udarbejdet på baggrund af de tematiserede sessioner med både formelle forelæsninger og diskussioner baseret på præformulerede spørgsmål (Tabel 1) udarbejdet af en konsensuskomite og med besvarelse fra en række ekspertpaneler. Konsensusdokumentet er nu publiceret i The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care (12) og Maturitas (13).

Rapporten giver konsensusbesvarelse på en række centrale spørgsmål vedrørende mekanismer og patogenetiske aspekter ved kønshormonbehandling og tromboseudvikling. Rapporten afsluttes med en kliniske ekstraktion. Den samlede konklusion er, at viden om mekanismerne bag tromboseudvikling under hormonbehandling skal kombineres med

epidemiologisk viden for, at der kan opnås optimal klinisk anvendelse/udskrivning af hormonpræparater. De kliniske gevinster ved såvel p-piller som HRT er indlysende. En forbedret situation mht. risiko for tromboser skal opnås ved forbedrede produkter,

vurderet ud fra de angivne relevante (og nye) risikomarkører samt en forbedret anvendelse af nuværende præparater gennem identifikation af kvinder med særlig risikoprofil, der ligeledes er defineret i rapporten.

Litteratur

1. WHO collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Effect of different progestogens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346:1582-8.
2. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
4. Pedersen AT, Skouby SO, Jespersen J, Ottesen B. Hormonbehandling i overgangsalderen og kardiovaskulær sygdom. Diskrepans mellem resultater fra epidemiologiske og randomiserede studier. *International Forskning. Ugeskr Læger* 2002; 164: 3973-4.
5. Skouby SO, Jespersen J, Pedersen AT, Wilken-Jensen C, Ottesen B. Postmenopausal hormonbehandling – er der grund til bekymring? Kommentar. *Ugeskr Læger* 2002; 164: 3974-5.
6. Skouby SO. Consequences for HRT following the HERS II and WHI reports: The primum non-nocere is important, but translation into quo vadis is even more essential. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:793-8.
7. The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001-8.
8. Rossouw JE. Hormones for coronary disease – full circle. Commentary. *Lancet* 2002; 360: 1996-7.
9. Consensus Development Meeting: Metabolic aspects of oral contraceptives of relevance for cardiovascular diseases. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1335-7.
10. Consensus Development Meeting: Combined oral contraceptives and cardiovascular diseases. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10: 1-5.
11. Olsen CM. Consensus statement. Applying structure. *JAMA* 1995;273:772-3.
12. The Writing Group for the 3rd European Conference on Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. The European Consensus Development Conference 2002: Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. *Eur J Contracept Reproduc Health Care* 2002; 7: 1-14.
13. The Writing Group for the 3rd European Conference on Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. The European Consensus Development Conference 2002: Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. *Maturitas* 2003; 44: 69-82.

Mesenteriel iskæmi

Hans Kræmmer Nielsen
TromboseCentret, Brædstrup Sygehus.

"Occlusion of the mesenteric vessels is apt to be regarded as one of those conditions of which the diagnosis is impossible, the prognosis hopeless, and the treatment almost useless" (Cokkinis, 1926).

Mesenteriel iskæmi er en følge af kompromitteret arterielt (ca 90%) eller venøst (<10%) blood flow i tyndtarms og/eller tyktarmskruset. Der ses både akutte og kroniske manifestationer.

Incidens og prognose

På basis af amerikanske opgørelser kan det anslås at ca. 1000 patienter i Danmark årligt indlægges på grund af mesenteriel iskæmi (1). Prognosen er generelt dårlig. Således er mortaliteten efter akut mesenteriel iskæmi i publicerede case series i gennemsnit angivet til 71%, dog med en betydelig variation fra studie til studie (fra 59 og 93%) (2). Venøs mesenteriel trombose har en noget bedre prognose med en 30 dages mortalitet på 13-27% (3,4). Generelt bedres prognosen jo tidligere behandlingen indledes (2). I Danmark dør 250 patienter årligt af tarmgangræn.(5)

Årsager (1)

- ❖ *Embolisk akut mesenteriel iskæmia*
 - **Kardial emboli:**
Myokardieinfarkt (især forvæg), mitral stenose, atrieflimren (8), septisk emboli fra endocarditis
 - **Arteriel emboli:**
Fragmenter ved rumperet ateromatøs plaque, ateromatøs plaque løsnet ved arteriel kateterisation
- ❖ *Trombotisk akut mesenteriel iskæmi:*
 - Aterotrombotisk vaskulær lidelse (ofte ses også perifer aterosclerose, iskæmisk hjerte- eller hjernelidelse)
 - Aortaaneurisme
 - Hjerteinkompensation
 - Dehydrering
 - Arteritis (LED, Periarteritis nodosum)

- ❖ *Nonokklusiv mesenteriel iskæmia*
 - Hypotension ved hjertesvigt, myocardi infarkt, sepsis, aorta insufficiens, svær lever eller nyre lidelse eller nylig hjerte-eller abdominal kirurgi
 - Vasopressive medikamenter
 - Ergotaminer, kokain, digoxin
- ❖ *Mesenterial venøs trombose (6,7)*

Der kan findes disponerende og udløsende årsager hos op til 80% (9)

 - **Hyperkoagulabilitet:**
 - Protein C og S mangel
 - Antithrombin III mangel,
 - dysfibrinogenæmi,
 - abnormal plasminogen,
 - polycytæmia vera (hyppigst),
 - thrombocytose,
 - seglcelle sygdom
 - factor V Leiden mutation,
 - graviditet
 - P-piller
 - Tumor, der forårsager venekompression eller hyperkoagulabilitet
 - Infektion, ofte intra-abdominel som appendicitis, diverticulitis, eller absces
 - Venøs stase ved cirrhose (portal hypertension)
 - Venøs læsion ved uheld eller kirurgi specielt portocava kirurgi
 - Pancreatitis

Diagnose:

Symptomatologien er generelt meget uspecifik (tabel 1). Kardinalsymptomerne er abdominalsmerter, som ses hos næsten alle patienter med mesenteriel iskæmi, men smerterne kan variere meget i intensitet, natur og lokalisation. Oftest er

der ledsagende kvalme, diarre, som kan være blodige. Hvis der indtræder tarmgangræn vil der ofte være feber, sepsis og chok. Diagnosen bør altid overvejes hos en patient med abdominalsmerter og sparsomme objektive fund, kvalme og opkastning, diarre samt tilstedeværelse af risikofaktorer, hvor alder over 50 år og andre aterotrombotiske manifestationer er blandt de vigtigste.

Blodprøver vil oftest være uspecifikke. D-dimer er i et mindre studie med 14 patienter fundet værdifuld, men større studier mangler (10). Røntgenoversigt over abdomen er ligeledes inkonklusiv, men udføres for at udelukke andre årsager til abdominalia som perforeret tarm med fri luft i peritoneum.

Vigtige undersøgelser er farvedoppler-ultralydundersøgelse, som har en høj specificitet men en noget lavere sensitivitet på omkring 80% sammenlignet med angiografi. CT-skanning anses for at være den vigtigste undersøgelse ved venøs mesenteriel trombose, men den højeste sensitivitet og specifi-

citet opnås med MR-skanning. Denne undersøgelse kan muligvis fremover erstatte angiografien, som er tidskrævende og ofte ikke kan nås inden et kirurgisk indgreb er påkrævet.

Behandling:

Akut mesenteriel iskæmi

Det vigtigste led i den akutte form er resektion af inficerede segmenter med primær end-to-end anastomose (5). På arteriesiden kan man forsøge angiografisk infunderet papaverin for at opløse vasospasmer. Der findes enkelte observationer med effekt af trombolyseinfusion direkte i mesenterialvene eller arterie, men blødningsrisikoen er betydelig (2). Ligeledes findes enkelte mindre serier med perkutan mesenteriel angioplastik (2,11), men det er teknisk vanskeligt på grund af anatomien. Værdien af heparininfusion er uklar og peroral AK-behandling er kun indiceret ved de emboliske typer.

	Arteriel tromboembolisme	Venøs trombose
Risikofaktorer	Aterotrombose Hypertension Rygning Diabetes Hyperkolesterolæmi Hjerteklaplidelser/mekanisk klap Atrieflimren	Trombofili Abdominal cancer Inflammatorisk tarmlidelse
Kliniske faktorer		
Alder	Oftest over 60 år	Oftest under 50 år
Abdominelle smerter	Ofte akutte	Ofte snigende
Diagnose	Mesenteriel angiografi Farvedoppler ultralyd	CT-scanning af abdomen
Lokalisation	Art. Mesenterica superioris et inferioris	V. mesenterica superioris
Behandling		
Kirurgi	Revaskularisering ± tarm- resektion	Observation, kirurgi ofte ikke påkrævet
Trombolyse	Kan sommetider anvendes	Oftest ikke anvendelig
Antikoagulationsbehandling	Acetylsalicylsyre Warfarin ved embolisme	Heparin + warfarin i 3-6 mdr. - længere ved permanente faktorer
Prognose	Høj akut mortalitet	Bedre prognose
	Kort tarm, øsofagusvaricer	Kort tarm

Tabel 1:
Forskelle mellem akut mesenteriel arteriel tromboembolisme og mesenteriel trombose (4,7)

Ved den venøse form anbefales akut heparin også peroperativt, idet man starter med en bolus på 80 enh./kg til max. 5.000 enh., og herefter infusionshastighed på 18 enh./kg/time, justeret med en APTT på 2,0 til 2,5 (1,6,7). Postoperativt konverteres til warfarinbehandling. Varigheden af warfarinbehandling vil ved tilfælde med kendt årsag som f.eks. kirurgi være 3-6 måneder, men hvis der foreligger permanente risikofaktorer som trombofili og malignitet anbefales længerevarende behandling på 1 år og op til livslang.

Kronisk mesenteriel iskæmi

Ved kronisk mesenteriel arteriel iskæmi kan der blive tale om kirurgisk revaskularisering med by-pass fra aorta. Der er her indikation for peroral AK-behandling, hvis der foreligger kardiogene embolikilder som atrieflimren, kunstig hjerteklap og lign. – Hvis det drejer sig om en aterotrombotisk proces, vil der ofte foreligge en mere systemisk arterioskle-

rotisk sygdom, og opgørelse viser, at omkring 90% af patienterne er rygere, og 60% har symptomer på aterosklerotisk eller valvulær hjertesygdom. Halvdelen har obstruktive lungelidelse og 50% har cerebrovaskulær sygdom. Ligeledes foreligger der en perifer aterosklerotisk hjertesygdom hos 45%, og der er også en overraskende høj frekvens af renovaskulær hypertension på 33%. Herudover har 25% kronisk nyreinsufficiens og 10% diabetes (5). Ændrede livsstilsvaner indgår derfor som et særdeles vigtigt element i behandlingen med regulering af en eventuel diabetes mellitus, behandling af hyperkolesterolæmi, hyperhomocysteinæmi, generel sund kost og daglig motion som de vigtigste tiltag. Herudover vil man anbefale livslang behandling med acetylsalicylsyre 75-150 mg. Trods de mange nye diagnostiske og terapeutiske tiltag betragtes mesenteriel iskæmi fortsat som en vigtig diagnostisk udfordring, hvor en manglende diagnose ofte kan få fatal udgang (12).

Litteratur

1. Dang C, Wade J, Mandal A. Acute Mesenteric Ischemia, E-medicine 2001, <http://www.emedicine.com/med/topic2627.htm>
2. Brandt LJ, Boley SJ: AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association. Gastroenterology 2000; 118: 954-68.
3. Endean ED, Barnes SL, Kwolek CJ, Minion DJ, Schwartz TH, Mentzer RM. Surgical management of thrombotic acute intestinal ischemia. Ann Surg. 2001;233:801-808
4. Hambleton J, Leung LL, Levi M. Coagulation: consultative hemostasis. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2002;:335-52.
5. William Paaske. Lærebog i karkirurgi 2001; ftp://ftp.esvs.org/pub/downloads/Paaske_Karkirurgi.pdf
6. Hassan HA, Raufman JP: Mesenteric venous thrombosis. South Med J 1999; 92: 558-62
7. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345:1683-8.
8. Frost L, Engholm G, Johnsen S, Moller H, Henneberg EW, Husted S. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2001; 161:272-6.
9. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Iannaccone L, Dandrea G, Ames PR, Marmo R, Mosca S, Balzano A. High prevalence of thrombophilic genotypes in patients with acute mesenteric vein thrombosis. Am J Gastroenterol. 2001;96:146-9.
10. Acosta S, Nilsson TK, Björck M. Preliminary study of D-dimer as a possible marker of acute bowel ischaemia. Br J Surg. 2001;88:385-8.
11. Yamaguchi T, Saeki M, Iwasaki Y, et al: Local thrombolytic therapy for superior mesenteric artery embolism: complications and long-term clinical follow-up. Radiat Med 1999; 17: 27-33
12. Lock G. Acute mesenteric ischemia--frequently overlooked and often fatal. Med Klin. 2002;97:402-9.

Mødekalender

XXXVI Nordic Coagulation Meeting

Espoo Hanasaari, Finland

22.-24. maj, 2003

Nordic Hematology Meeting

Reykjavik, Island

29.-31. maj, 2003

<http://www.iii.is/hematology2003/>

XIX Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis

Birmingham, England

12-18 Juli, 2003

<http://www.isth2003.co.uk>

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/>

Risikofaktorer for apopleksi - kost, *Chlamydia pneumoniae* infektion og non-steroide antiinflammatoriske farmaka som risikofaktorer for apopleksi

Søren Paaske Johnsen, Klinisk Epidemiologisk afdeling, Århus Universitetshospital

Ph.D. afhandlingen omhandler potentielle risikofaktorer for apopleksi og er baseret på fire originalarbejder. Formålet med afhandlingen var at undersøge 1) den prædiktive værdi af apopleksi og transitorisk cerebral iskæmi diagnoser i Landspatientregisteret (LPR), 2) associationen mellem indtag af frugt og grønt og risikoen for iskæmisk apopleksi, 3) associationen mellem infektion med *Chlamydia pneumoniae* og risikoen for iskæmisk apopleksi, samt 4) associationen mellem brug af non-steroide antiinflammatoriske farmaka (NSAID) og risikoen for intracerebral hæmorrhagi.

De tre første studier er baseret på data fra befolkningsundersøgelsen "Kost, kræft og helbred". Denne prospektive kohorte, som omfatter 57.055 mænd og kvinder, blev etableret mellem 1993 og 1997 i København og Århus med det primære formål at analysere kostens ætiologiske rolle ved en række kræftformer. For alle deltagere blev der indsamlet detaljerede oplysninger vedr. kost samt andre faktorer inkl. rygevaner, alkoholindtag, fysisk aktivitet, medicinsk anamnese samt uddannelse ved inkludering i undersøgelsen. Der blev endvidere registreret en række antropometriske mål, helkrops-impedans, blodtryk og serum-cholesterol og samt indsamlet biologisk

materiale, inkl. blodprøver, som opbevares i en biologisk bank.

Via kobling til LPR blev alle kohortemedlemmer med en incident cerebrovaskulær udskrivelsesdiagnose identificeret (n=581). Diagnoserne blev herefter valideret v.h.a. en standardiseret gennemgang af journaler. Apopleksidiagnosen i LPR havde overordnet en acceptabel positiv prædiktiv værdi. Vi fandt dog betydelig variation i den prædiktive værdi mellem forskellige subdiagnoser og forskellige typer af sygehusafdelinger.

Associationen mellem indtag af frugt og grønt og risikoen for iskæmisk apopleksi blev undersøgt i et follow-up design blandt de 54.506 mænd og kvinder i "Kost, kræft og helbred", som ikke havde været hospitaliseret med apopleksi eller kardiovaskulær sygdom forud for inklusion i kohorten. Vi fandt 266 verificerede tilfælde af iskæmisk apopleksi. Kohorten blev opdelt i kvintiler efter indtag af frugt og grønt. Efter justering for mulige confoundere, havde personer i den øverste kvintil af frugt og grønt indtag en nedsat risiko for iskæmisk apopleksi sammenlignet personer i den nederste kvintil. Den nedsatte risiko for iskæmisk apopleksi var mest fremtrædende blandt personer med det højeste indtag af frugt.

Associationen mellem infektion med *Chlamydia pneumoniae* og risikoen blev undersøgt i et case-kontrol studie indlejret i et follow-up studie. I studiet indgik 254 cases med iskæmisk apopleksi, d.v.s. cases hvor der var biologisk materiale til rådighed, samt 254 køns- og aldersmatched kontrolpersoner fra "Kost, kræft og helbred". IgA og IgG antistoffer mod *Chlamydia pneumoniae* blev bestemt på plasmaprøver fra den biologiske bank v.h.a. ELISA teknik. Kombinationen af en positiv IgA ($\geq 1:16$) og IgG ($\geq 1:64$) titer var associeret med en øget risiko for iskæmisk apopleksi. Risikoen syntes særligt øget for iskæmisk apopleksi p.g.a. stor-kars aterosklerose. Associationen mellem *Chlamydia pneumoniae* og risikoen for iskæmisk apopleksi var dog afhængig af hvilken cut-off værdi der anvendtes for antistoftiteren. Endvidere var køn tilsyneladende en effekt-modifikator.

Associationen mellem brugen af NSAID og risikoen for intracerebral hæmorrhagi blev undersøgt i et populationsbaseret case-kontrol studie indlejret en kohorte bestående af hele befolkningen i Nordjyllands Amt. Studiet var baseret på data fra det patientadministrative system og Lægemiddeldatabasen i Nordjyllands Amt. Vi identificerede 912 tilfælde af første gangs intracerebral hæmorrhagi og 9059 køns- og aldersmatchedede populations-

baserede kontrolpersoner i perioden 1991-1999. På en ca. 10% stikprøve af cases blev diagnosen valideret ved journalgennemgang og fundet tilfredsstillende. Alle recepter på NSAID forud for indlæggelsesdatoen for intracerebral hæmorrhagi blev herefter identificeret. Information om potentielle confoundere blev indhentet fra det Regionale Nordjydske Landspatientregister og Lægemiddeldatabasen i Nordjyllands Amt. Vi fandt generelt ingen sammenhæng mellem brugen af NSAID præparater og risikoen for intracerebral hæmorrhagi uanset hvilket tidsvindue som blev anvendt. Ej heller fandtes nogen øget risiko efter stratificering for køn, alder og tidligere udskrivelsesdiagnoser for hypertension.

Datakilderne anvendt i denne Ph.D. afhandling udgør tilsammen en potentiel vigtig forskningsressource med henblik på udforskning af risikofaktorer for apopleksi. Resultaterne af de ovenævnte studier illustrerer dog også, hvor kompleks en sygdomsenhed apopleksi er og de heraf følgende betydelige metodologiske udfordringer som rester indenfor dette forskningsfelt.



Mutationer i genet for koagulationsfaktor IX kan medføre blødningsproblemer under behandling med vitamin K antagonist

Søren Risom Kristensen

Mutationer i propeptidet af koagulationsfaktor IX (KFIX) resulterende i øget følsomhed for vitamin K-antagonist (VKA), blev påvist for få år siden. Patienter hermed får blødningstendens under AK-behandling trods INR-niveau inden for eller under terapeutisk interval. Genetisk er beskrevet to baseændringer i DNA, der medfører en alanin til threonin eller alanin til valin ændring i propeptid (-10) for FIX, som dermed får reduceret affinitet for (-glutamylcarboxylase. Uden for behandling er FIX normal; men under behandling med VKA reduceres KFIX hurtigere og kraftigere end de øvrige vitamin K afhængige faktorer. Analysen "Koagulationsfaktorer (II, VII, X)", der måler INR-niveauet, inkluderer ikke KFIX, hvorimod APTT, der inkluderer KFIX, vil være uforholdsmæssigt meget forlænget på grund af det lave FIX-niveau. Pga blødningsrisiko har behandling med VKA været anset for kontraindiceret i disse patienter; men vi har behandlet en sådan patient i 5 år, hvor behandlingen har været monitoreret med FIX-måling.

Patienten havde fået mekanisk aortaklap på grund af aortainsufficiens forårsaget af endocardit. Under efterfølgende VKA-behandling fik pt. kraftige blødninger trods INR i terapeutisk niveau. Da blødningstendensen ikke kunne kontrolleres, seponeredes VKA og pt. blev sat i behandling med acetylsalicylsyre (ASA). De næste par år forløb uden problemer, hvorefter pt. inden for 1/2 år fik tre trombose tilfælde, apopleksi, AMI

og sidst TCI. ASA var altså ikke tilstrækkeligt til at undgå tromboemboli, og da vi nu kunne påvise en af ovennævnte mutationer hos patienten, startedes behandling med VKA, hvor måling af FIX anvendtes til monitorering. Dette er nu forløbet uden trombotiske komplikationer i 5 1/2 år. I de første år suppleredes med ASA; men da der kom flere gastrointestinale blødninger blev dette seponeret, og de seneste 3 1/2 år har der heller ikke været blødningskomplikationer. Dosis er 2,5 mg Marevan daglig + 0,625 mg (1/4 tablet) ekstra hver fjerde dag. Små ændringer i dosis vil have relativt stor effekt. Tentativt terapeutisk mål er et FIX-niveau på 0,08 – 0,16; men i praksis vil værdierne sprede lidt mere. Med omhyggelig dosering og monitorering kan disse patienter altså behandles med VKA.

Reference

Krisensen SR. Warfarin treatment of a patient with coagulation factor IX propeptide mutation causing warfarin hypersensitivity. *Blood* 2002; 100: 2676-7.

Langtidsbehandling med lavdosis warfarin mod retrombose - PREVENT studiet

Torben Bjerregaard Larsen

Venøs tromboemboli (VTE) behandles sædvanligvis med vitamin K-antagonist (VKA) til INR-niveau 2,0 - 3,0 i 3 - 6 måneder eller som langtids profylakse afhængig af risikofaktorer. Efter afslutning af antikoagulations (AK)-behandlingen har omkring en tredjedel af patienterne oplevet retrombose (1). Risikoen for blødning er på den anden side den begrænsende faktor i brugen af AK-behandling. Væsentlige determinanter for blødning er varighed og intensitet af behandlingen, og forsøg på at demonstrere effekt af fast lav dosering af VKA har ikke været overbevisende, specielt sås for mange retromboser.

I New England Journal of Medicine april 2003 præsenterer Ridker et al. (2) resultaterne af PREVENT (Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism), et klinisk randomiseret, dobbelt-blindet studie over lavdosis warfarin-terapi til INR-niveau 1,5-2,0 vs. placebo. Studiet var blindet med INR-målinger hver 8. uge og forudbestemte dosisjusteringer for INR-værdier mellem 1,3 og 3,0.

Studiet blev stoppet efter at 508 personer var inkluderet (750 planlagt), med en gennemsnitlig follow-up tid på 2,1 år. Det viste en risiko reduktion på 64 % for retrombose (2,6 mod 7,6 per 100-personår) og en 48 % reduktion i de kombinerede endepunkter (retrombose, større blødning og død). To patienter i placebo gruppen oplevede en større blødning, mod 5 i behandlingsgruppen. Der sås 8 dødsfald i placebo-gruppen mod 4 i behandlingsgruppen.

Resultaterne kan sammenlignes med data fra ELATE-studiet præsenteret af Kearon ved ASH-mødet, december 2002. ELATE-studiet beskriver 739 patienter med uprovokeret VTE, der efter 3 måneders warfarinbehandling (INR 2,0-3,0) randomiseres til fortsat standarddosis 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).

PREVENT studiet viser altså at AK-behandling til INR-niveau 1,5-2,0 er klart bedre end ingenting, mens ELATE-studiet viser, at en sådan behandling er dårligere end standardbehandling. Man kunne ønske et studie med direkte sammenligning af placebo, lavdosis og normal terapeutisk dosis af warfarin; men AK-behandling til INR-niveau 1,5-2,0 er altså en mulighed man måske skal overveje til visse patienter.

Referencer

1. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:1-7.
2. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E et al. Long-Term, Low-Intensity Warfarin Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348.

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

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