

DSTHForum

Medlemsblad for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase



1 | 2004

Indhold

Brev fra formanden:
Midt i en brydningstid

DSTH's årsmøde
8. Brædstrupsymposium

Videnskabeligt møde:
Antikoagulansbehandling

Selvstyret peroral
AK-behandling
Status

Referenceprogram for
behandling af patienter
med apopleksi

Referat fra 1. møde
Yngre Hæmostasiologer

Acetylsalicylsyre resistens

Kommende arrangementer i DSTH

Videnskabeligt møde:
Antikoagulansbehandling – status og fremtidsperspektiver
Torsdag, 22. april 2004, kl. 15.30 - 18.30
Emil Aarestrup Auditoriet, Odense Universitetshospital

Læs mere side 7

DSTH's årsmøde 8. Brædstrupsymposium
Inflammation og trombose – Aterotrombotisk karsygdom
Fredag, 30 april 2004, kl. 14.00
Hotel Pejsegaarden

Læs mere side 6



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@aas.auh.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: hans.b.rahr@ouh.fyns-amt.dk

Birthe Søgaard Andersen
Odense Universitetshospital, Kardiologisk Afdeling B
Søndre Boulevard 29 5000 Odense C
Telefon: 66 11 33 33
E-mail: bsa@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. 1/2004
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
Bestyrelsen

Nyhedsbrevets redaktion
Bestyrelsen

Videnskabelig redaktør
Søren Risom Kristensen

Teknisk red./webmaster
Torben Bjerregaard Larsen

DSTH's sekretariat er flyttet ind i Lægeforeningen.

Den nye adresse er:
Fællessekretariatet
Den Almindelige Danske Lægeforening
Kristianiagade 14, 4. tv.
2100 København Ø
Telefon 35 44 84 01
Telefax 35 44 84 08
E-mail: bje@dadl.dk

Att.: Birgitte Jensen

Udvalg

PR/Sponsorudvalg
Jørn Dalsgaard Nielsen
Steen Elkjær Husted

Juridisk udvalg
Lene Hjerrild Iversen
Søren Risom Kristensen

Kursusudvalg
Jørn Dalsgaard Nielsen
Steen Elkjær Husted

WEB-udvalg
Torben Bjerregaard Larsen (webmaster)
Jørn Dalsgaard Nielsen

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

Indlæg til DSTH-Forum

Alle indlæg fremsendes til DSTH, c/o Søren Risom Kristensen, Odense Universitetshospital, Afd. KKA, klinisk biokemi, Søndre Boulevard 29, 5000 Odense C, (e-mail: soeren.risom.kristensen@ouh.fyns-amt.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 tilrettelser 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.

Annonceinformation – se www.dsth.dk.

Deadlines 2004

2. udgave 2004	Mandag 26. april
3. udgave 2004	Mandag 2. august
4. udgave 2004	Mandag 27. september
5. udgave 2004	Mandag 29. november

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).

Redaktionel tilrettelæggelse og produktion
Tuen-media/TM Infolink

Midt i en brydningstid

Årsskiftet markerede indgangen til en periode, hvor der er udsigt til væsentlige ændringer inden for sygehussektoren. Speciallægeuddannelsen er ændret. Vi ved, at der fremover vil være færre specialer, men de færre specialer kan til gengæld efterfølgende suppleres med et eller flere fagområder. Strukturkommissionen har afleveret deres rapport. En rapport, der i højere grad gav stof til diskussion end afklaring.

Hvilken rolle spiller disse ting for DSTH? For det første bør DSTH sørge for, at Trombose & Hæmostase bliver godkendt som fagområde. Den proces er i gang. For det andet bør DSTH arbejde for at få fagområdet sufficent repræsenteret i en ny sygehusstruktur. Denne opgave må nødvendigvis vente, til den politiske beslutning om sygehusstrukturen er truffet. Vi kan dog allerede nu i forbindelse med beskrivelse af fagområdet tage hul på diskussionen om optimal størrelse af befolkningsunderlaget for afdelinger, der varetager undersøgelse og/eller behandling af patienter med tromboemboliske sygdomme og patienter med blødningstilbøjelighed.

DSTH's bestyrelse afholdt den 20. januar et møde i Odense, hvor centrale personer blandt medlemmerne var inviteret med henblik på at få udformet et udkast til beskrivelse af fagområdet Trombose & Hæmostase. Fagområdet er siden blevet anmeldt til Dansk Medicinsk Selskab (DMS), hvortil den endelige beskrivelse af fagområdet skal indsendes senest 1. maj.

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB) har også sendt anmeldelse til DMS om Trombose & Hæmostase som fagområde. Bestyrelserne i DSTH og DSKB har derfor nyligt aftalt at nedsætte en fælles arbejdsgruppe til færdiggørelse af beskrivelsen af fagområdet. Til arbejdsgruppen udpeges 3 medlemmer fra hvert af selskaberne.

Det er ikke nogen let opgave at beskrive fagområdet Trombose & Hæmostase. I modsætning til andre fagområder drejer det sig nemlig ikke om en niche af et speciale, men derimod om et område, der spænder over mange specialer. Overordnet er det tanken, at fagområdet skal omfatte en basal klinisk og laboratoriemæssig uddannelse inden for området, hvortil kommer erhvervelse af en række kompetencer med forskellig relevans for klinikere og laboratorielæger. Vi ser frem til snart at få præsenteret resultatet af arbejdsgruppens anstrengelser.

Ud over denne ad hoc nedsatte arbejdsgruppe har DSTH's bestyrelse besluttet at oprette en række arbejdsgrupper, som skal samle og kommunikere informationer om centrale emner inden for selskabets virkeområde. Bestyrelsen udpeger arbejdsgruppernes kernepersoner (nucleus), og disse har derefter ansvaret for løsningen af arbejdsgruppens opgaver - gerne ved at inddrage flere af selskabets medlemmer i arbejdet. På den måde håber vi, at selskabet i løbet af få år kan få udarbejdet retningslinier for håndtering af en lang række trombose- og hæmostaseproblemer. De første arbejdsgrupper vil blive etableret i den kommende måned. Foreløbig etableres arbejdsgrupper til varetagelse af følgende emner: AK-behandling. Trombofili. Trombotisk mikroangiopati og DIC. Hormonel antikonception og substitution. Trombose- og hæmostaseproblemer inden for kirurgi. Nærmere oplysninger følger i næste nummer af DSTH Forum.

Jørn Dalsgaard Nielsen
Formand for DSTH



www.dsth.dk

DSTH's årsmøde 8. Brædstrupsymposium

Inflammation og trombose • Aterotrombotisk karsygdom

Hotel Pejsegården, fredag den 30. april 2004 kl. 14.00. Sandwich og vand

14.30

Mødet åbnes: *Jørn Dalsgård Nielsen*, formand for DSTH og *Hans Kræmmer Nielsen*

Velkomst: *Cheflæge Steen Friberg Nielsen, Horsens-Brædstrup sygehuse*

Introduktion: *Kristian Thygesen*, Member of the European Board of Accreditation (EBAC) og formand for Det Kardiovaskulære Forskningscenter ved Århus Universitet.

Hvad har gennem de sidste 50 år været de vigtigste fremskridt inden for trombosebehandlingen – set med en forskers og klinikers øje? *Ole Albrechtsen*, professor, overlæge, dr.med., Århus Universitet.

15.30-16.40

Inflammation og trombose

Chairmen: *Jørgen Jespersen*, professor, overlæge, dr.med. Klinisk-Biokemisk afdeling, Centralsygehuset, Esbjerg, Syddansk Universitet, og *Christian Aalkjær*, professor, dr.med., Fysiologisk Institut, Århus Universitet.

Historiske aspekter: *Jørgen Jespersen*, professor, overlæge, dr.med. Klinisk-Biokemisk afdeling, Centralsygehuset, Esbjerg, Syddansk Universitet

Patofysiologiske aspekter: *Erling Falk*, professor, dr.med., Hjertemedicinsk afd. B, Skejby Sygehus.

Mikrovaskulære tromboser: *Jørn Dalsgaard Nielsen*, overlæge, Koagulationslaboratoriet og Trombosecentret, Amtssygehuset i Gentofte.

16.40-17.10

PAUSE

17.10-18.10

Frie foredrag ved Yngre Hæmostasiologer

18.10-19.40

Behandling af aterotrombotisk karsygdom

Chairmen: *Jørgen Ingerslev*, overlæge, dr. med, Center for Trombose og Hæmofili, Skejby sygehus og *Lars Hvilsted Rasmussen*, Ledende overlæge, Ph.D., Kardiologisk afdeling, Aalborg Sygehus

Plaquestabilisering ved aterotrombotisk karsygdom:

Steen Stender, Ledende overlæge, dr.med. Klinisk biokemisk afdeling, Amtssygehuset i Gentofte

Nye midler til forebyggelse af aterotrombotisk karsygdom:

Steen Elkjær Husted, Ledende overlæge, dr.med. Medicinsk-Kardiologisk afdeling, Århus Amtssygehus, *Jens Refsgaard*, 1.reservelæge, Ph.D. medicinsk afdeling, Viborg Sygehus.

Livsstilsændringer versus farmakologisk behandling:

Mogens Lytken Larsen, overlæge, dr.med. Medicinsk-Kardiologisk afdeling, Århus Amtssygehus.

Hyperhomocysteinæmi ved aterotrombotisk karsygdomme - victim eller culprit?:

Liselotte M. Sabroe Ebbesen, Kursusreservelæge, Ph.D., Hjerte-lunge-karkir. afd. T, Skejby Sygehus.

19.40

Afslutning: *Jørn Dalsgaard Nielsen* og *Hans Kræmmer Nielsen*

Coelestem adspicit lucem - Spektakulære og coloristiske kontemplationer:

Jens Flensted Lassen, overlæge, Ph.D. Kardiologisk afdeling B, Skejby sygehus og *Leif Thuesen*, overlæge, dr.med. Kardiologisk afdeling B, Skejby sygehus.

MIDDAG

Videnskabeligt møde i Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
& Dansk Selskab for Apopleksi

Antikoagulansbehandling - status og fremtidsperspektiver

Tid: Torsdag d. 22/4-2004 kl. 15.30-18.30

Sted: Emil Aarestrup Auditoriet, Odense Universitetshospital

Mødeledere: Overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen, Gentofte, og overlæge, dr. med. Steen E. Husted, Århus.

1. **Antitrombotiske stoffer og deres kliniske farmakologi**
Overlæge, dr. med. Steen E. Husted, Århus (25 min.)
2. **Antikoagulansbehandling - initiering og monitorering**
Konst. overlæge, Ph.D. Jens Flensted Lassen, Århus (30 min.)

Pause 15 min.

3. **Antitrombotisk behandling ved atrieflimren - status og fremtidsperspektiver**
Overlæge dr. med. Knud Erik Pedersen, Odense (30 min.)
2. **Antikoagulansbehandling ved venøs tromboemboli - status og fremtidsperspektiver**
Overlæge, Hans Kræmmer Nielsen, Brædstrup (30 min.)
3. **Selvmonitorering - status og fremtidsperspektiver**
Overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen, Gentofte (20 min.)
3. **National database for antikoagulansbehandling**
Overlæge, Ph.D. Torben Bjerregaard Larsen, Odense (15 min.)
4. **Afslutning**

FAX-trombotica

DSTH's elektroniske nyhedsbrev

Vi opfordrer alle til at tilmelde sig DSTH's elektroniske nyhedsbrev, FAX-trombotica. Nyhedsbrevet udkommer jævnligt med aktuel information, men man skal melde sig til på DSTH's hjemmeside: www.dsth.dk.
De der abonnerer på FAX-trombotica modtager først information om arrangementer og møder.

Venlig hilsen
Torben Bjerregaard Larsen
Webredaktør

Selvstyret peroral AK-behandling i Danmark

Status-artikel

J. Michael Hasenkam & Thomas Decker Christensen, Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Hjerte-, Lunge-, Karkirurgisk Afdeling T.

I Danmark skønnes ca. 50.000 patienter at være i peroral AK-behandling pga atrieflimren, kunstig hjerteklap og andre årsager til øget thromboserisiko. For hjerteklappatienter véd man, at ca. 75 % af de postoperative komplikationer skyldes AK-behandlingen (1). Selv om resultaterne – vurderet ud fra store kliniske kontrollerede forsøg – er acceptable med en blødnings- og thrombose risiko på 1-3 % pr. år tyder noget på at hverdagen for patienter i peroral AK-behandling er betydeligt mere risikofyldt. Således fandt Steffensen et al (2) og et italiensk studie af samme karakter (3), at alene risikoen for alvorlige blødninger var 6-7 % (heraf ca. 1 % fatale). Det regi, hvori AK-behandlingen varetages har meget stor betydning for kvaliteten og dermed de kliniske resultater. Skal kvaliteten af peroral AK-behandling øges, skal der gøres en indsats på management området. Fra diabetes- behandlingen har vi lært, at en stor del af patienterne er i stand til at yde sig selv en bedre kvalitet i behandlingen end lægefaglige personer har praktisk mulighed for at yde.

Konceptet med at lære patienter selv at måle deres INR-værdi, og ud fra dette måleresultat at tage stilling til dosering af deres kumarindosis (Marcoumar® eller Marevan®) er udviklet i Tyskland omkring 1985. Her varetager nu ca. 100.000 patienter (langt overvejende hjerteklappatienter) selv behandlingen efter dette koncept. En del andre lande har senere optaget behandlingskonceptet, og i Danmark blev behandlingstilbudet indført på projektbasis i 1994; fra 1999 har det været et generelt behandlingstilbud for alle patienter – uden udgift for den enkelte patient. På nuværende tidspunkt (februar 2004) er ca. 1.000 danske patienter i selvstyret AK-behandling. Konceptet for patienters involvering i behandlingen er forskelligt i forskellige lande. Således måler nogle patienter selv

deres INR-værdi i hjemmet og rapporterer til lægen, som herefter doserer kumarindosis indtil næste INR-kontrol. Dette koncept betegnes internationalt som "patient self testing" (PST). Konceptet hvor patienter også selv varetager dosering og journalføring kaldes "patient self management" (PSM). I Danmark er den langt overvejende del af patienterne på PSM.

Er PSM bedre end konventionel AK-behandling?

Der er gennemført i alt 6 prospektive randomiserede kontrollerede forsøg (1, 4-8) (se tabel 1 + 2) og 13 studier, hvor der er anvendt et observationelt design (case-series, kohorte samt case-control studier). Herudover er der mere end 30 gennemførbarhedsstudier, hvor koagulometre til hjemmemåling er blevet evalueret. Som endpoint for de kliniske studier har man overvejende anvendt "tid i terapeutisk INR-interval" og enkelte andre kliniske "hårde" endpoints som blødninger og thrombo-emboliske komplikationer. Resultaterne ses i Tabel 2.

I marts 2004 publiceres guidelines for selvstyret AK-behandling i International Journal of Cardiology. Manuskriptet er udarbejdet af International Self Management Association for Anticoagulation (ISMAA).

Der er ingen studier, der tyder på, at PSM skulle være dårligere end konventionel behandling. Et sikkert budskab om at PSM skulle være bedre end konventionel behandling, har man heller ikke kunnet påvise. En ikke-publiceret opgørelse fra Skejby Sygehus baseret på ca. 1.380 patientår indikerer, at antallet af blødningskomplikationer er 1,7 % pr. patient år. Den selekterede patientgruppe har således udvist et bedre resultat end en konventionelt behandlet patientgruppe (2).

Forfatter	Design	Evidens-niveau ¹	Opfølgningstid (mdr.)	Indikation for OAT	Antal patienter (PSM/kontrol)	INR-interval	Styring af OAT i kontrol grp.	INR målinger (PSM/kontrol)
Cromheecke 2000	RCT, Cr	Ib	6	Alle indikationer	25/25	Target +/- 0.5	HSAK	Lab/Lab
Fitzmaurice 2002	RCT	Ib	6	Alle indikationer	23/26	Target +/- 0.5	PL	Coag/Lab
Horstkotte 1996	RCT	- ²	18	MHK	75/75	3.0-4.5	PL	Coag/Lab
Körtke 2001	RCT	Ib	24	MHK	305/295	2.5-4.5	PL	Coag/Lab
Sawicki 1999	RCT	Ib	6	Alle indikationer	83/82	2.0-3.0, 3.0-4.0, 3.0-4.5 og 2.5-3.5	PL, HOA	Lab/Lab
Sidhu 2001	RCT	Ib	24	MHK	35/49	2.0-3.0	PL, HOA	Coag/Lab

Tabel 1. Design af de publicerede randomiserede, kontrollerede studier omhandlende selvstyret AK-behandling.

Ikke rapporterede oplysninger er vist som tomme felter.

Forkortelser:

Coag: Coagulometer
 HOA: Hospitalsafdeling
 HSAK: Højt specialiseret antikoagulations klinik
 MHK: Mekanisk hjerteklap
 OAT: AK-behandling
 PL: Praktiserende læge
 PSM: Patient self-management
 RCT: Randomiseret, kontrolleret studie
 RCT, Cr: Randomiseret, kontrolleret studie, overkrydsningsforsøg

¹ Evidensniveau:

Ia: Metaanalyse
 Ib: Randomiseret, kontrolleret studie
 IIa: Kohorte studie.
 III: Case-kontrol eller deskriptivt studie
 IV: Case-serie, case report, review eller ekspert evaluering
² Kun publiceret som et abstract, og det er derfor ikke muligt at sætte et evidensniveau

Forfatter	TTI i pct. (PSM/control)	TTI, signifikansniveau	Deviation fra target INR PSM/kontrol	Deviation, signifikansniveau	komplikationer ¹ (PSM/control)	Komplikationer, signifikansniveau
Cromheecke 2000	55.0/49.0	NS	10% (20)/12% (22) ²	NS	0/0 (antal)	
Fitzmaurice 2002	74.0/77.0	NS			0/1 (antal)	
Horstkotte 1996	92.4/58.8	p<0.001			5.4/14.5 (i pct)	p<0.038
Körtke 2001	79.0/62.0	p<0.001			2.9/4.7 (i pct)	p<0.05
Sawicki 1999	53.0/43.2	NS	0.65 (1.04)/0.83 (0.95) ³	NS	1/3 (antal)	
Sidhu 2001	76.5/63.8	p<0.0001			0/1 (antal)	

Tabel 2. Resultater af de publicerede randomiserede, kontrollerede studier omhandlende selvstyret AK-behandling.

Ikke rapporterede oplysninger er vist som tomme felter.

Forkortelser:

PSM: Patient self-management
 TTI: Tid indenfor terapeutisk INR niveau
¹ Større tromboemboliske og blødnings episoder adderet
² Middel INR difference. Standard deviation i parentes
³ Middel af kvadratroden af INR deviationen. Standard deviation i parentes



Indtil nu har patienter været allokeret til PSM efter stærk selektion på følgende kriterier:

- 1 Interesse hos patienten
- 2 Forventet høj compliance
- 3 Fysisk formåen
- 4 Mentale evner

Hvorvidt man kan reducere på kravene til selektion er ikke helt afklaret, men hvis man overfører tallene fra Tyskland skulle 6.000 af de ca. 50.000 danske patienter kunne gennemføre PSM. Noget tyder således på at ikke alle egnede patienter – selv efter de strenge selektionskriterier – får tilbudt PSM.

Hvordan foregår oplæring og supervision af PSM patienter?

I Danmark varetages denne process i to centre: KAS Gentofte og Skejby Sygehus. Konceptet indebærer begge steder en praksis, der omfatter:

- Praktisk oplæring i brug af hjemmekoagulometret
- Teoretisk indlæring i tolkning af INR-værdier og oplæring i adækvat håndtering af værdier uden for terapeutisk interval.
- Afsluttende "eksamen"
- Fortsat monitorering af behandlingskvalitet ved patienters indberetning af INR-værdier, kumarin dosis og evt. komplikationer

Ved PSM er patienterne i stand til at gennemføre en meget intensiv overvågning af AK-behandlingen, da INR generelt måles 1 gang ugentlig mod 1 gang hver 4-6 uge i konventionelt regi.

I Danmark anvendes overvejende én type hjemmekoagulometer (CoaguChek S), men ca. 5 andre koagulometre er kommercielt tilgængelige. CoaguChek® koagulometret er pt. det mest undersøgte hjemmeapparat. Den analytiske variation er undersøgt i flere studier, og CV% er ca. 5 %, hvilket er tilfredsstillende til formålet. Fra et praktisk synspunkt er hjemmekoagulometret således egnet til klinisk anvendelse. Det tilrådes, at man ved hjælp fra et klinisk biokemisk laboratorium monitorerer kvaliteten af de anvendte koagulometre og patienternes vedligeholdelse af udstyret.

Hvordan er økonomien i forbindelse med PSM?

Oplæringsfasen og indkøb af koagulometer indebærer en øget start-udgift i forhold til konventionel behandling. En rapport med MTV tilgang udarbejdet af studerende på cand.scient.san. uddannelsen ved Aarhus Universitet viser, at trods den mere intensive behandling som ugentlige kontroller ved PSM indebærer, så bliver konceptet efter 4 år billigere end kontrollen ved egen læge. Heri er ikke medregnet et forventet lavere antal kliniske komplikationer (blødninger og thromboemboliske komplikationer).

Ved selvstyret AK-behandling sparer patienterne tid til transport og ventetid på blodprøvetagning og er ikke afhængig af at skulle koordinere læge/sygehus-aftaler med arbejde/ferie osv. Der er således tale om en socialt mere bekvem behandlingsform.

Samfundsøkonomisk er der således penge at spare ved at lade patienterne selv varetage AK-behandlingen.

Perspektiver

På nuværende tidspunkt er visse patienter oplagt egnet til at varetage PSM. Disse patienter bør i første række have tilbudet om behandlingsmuligheden. Alene varetagelsen af denne opgave (hvor vi må formode at ca. 5.000 patienter i Danmark "venter" på at kunne komme i gang) på de nuværende vilkår vil kræve etablering af flere trænings og supervisorscentre for PSM. Hvorvidt man kan udvide indikationerne for at tilbyde PSM til andre, mindre oplagte patientgrupper må afhænge af yderligere studier, hvor man kan fastlægge sikre kriterier for, hvor grænsen mellem PSM og konventionel behandling skal trækkes. Der er desuden mulighed for at opdyrke PST-konceptet yderligere og derved opnå en mere intensiv monitorering af AK-behandlingen. Det giver mulighed for bevarelse af den lægeligt styrede medicindosering for patienter, som ikke magter/ønsker at varetage denne facet selv.

Hjemmemåling af INR-værdier åbner også en række spændende muligheder for IT-baseret behandlingssupervision og interaktion mellem patient og behandler. Man kan også forestille sig computerstøttet kumarindosering formidlet via internettet til patienterne. Med den behandlingserfaring vi nu har opbygget i Danmark, står vi i en stærk position til at gennemføre klinisk kontrollerede studier, der vil få betydning for AK-behandlingen her og i andre lande.

Konklusion

Selvstyret AK-behandling er et etableret og velfungerende behandlingstilbud. Indtil videre er muligheden til-egnet en selekteret patientgruppe. Man skal således se selvstyret AK-behandling som et tilbud blandt de øvrige koncepter til varetagelse af behandlingen. Heller ikke her gælder "one fits all" filosofien.

Referenceliste:

1. Körtke H, Körfer R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg* 2001;72:44-8.
2. Steffensen FH, Kristensen K, Ejlersen E, Dahlerup JF, Sørensen HT. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a Danish population-based cohort. *J Intern Med* 1997;242:497-503
3. Palaretti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348:423-8
4. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA* 1999;281:145-50.
5. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000;356:97-102.
6. Horstkotte D, Piper C, Schulte HD, Schultheiss HP. Improvement of Prognosis by Home Prothrombin Estimation in Patients With Life-Long Anticoagulant Therapy [abstr]. *Eur Heart J* 1996;17 (suppl):230.
7. Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee KM, Allan TF, Hobbs FD. A randomised controlled trial of patient self management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. *J Clin Pathol* 2002;55:845-9.
8. Sidhu P, O'Kane HO. Self-managed anticoagulation: results from a two-year prospective randomized trial with heart valve patients. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1523-7.

Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi – en hjælp til håndtering af patienter med akut apopleksi

Steen E. Husted, Medicinsk Kardiologisk afdeling A, Århus Amtssygehus
Søren Paaske Johnsen, Klinisk Epidemiologisk afdeling, Århus Kommunehospital

Apopleksi er en alvorlig sygdom, som rammer ca 11.000 danskere hvert år. Omkring 20% dør indenfor få uger og mange dør senere af følgesygdomme til apopleksi, bl.a. infektioner og hjertetilfælde. Der er ca 40.000 danskere som lever med følger efter apopleksi.

Fra 2003 er der etableret en landsdækkende database (Det Nationale Indikatorprojekt - Apopleksi), som skal være med til at sikre en ensartet behandling af apopleksipatienter i hele landet og som skal tjene som platform for kvalitetsudvikling på området.

I 2003 udkom i regi af Dansk Medicinsk Selskabs Sekretariat for Referenceprogrammer et referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi og transitorisk cerebral iskæmi (TCI). En tværfaglig arbejdsgruppe fik til opgave at foretage en systematisk gennemgang af den omfattende litteratur vedrørende apopleksi og TCI og på basis af kvaliteten af den foreliggende litteratur at fastslå evidensniveauet for de forskellige behandlings- og plejeformer i den akutte fase. På denne baggrund blev der herefter udarbejdet rekommandationer for behandling og pleje af patienter med akut apopleksi/TCI. Rekommandationerne blev på basis af den tilgrundliggende evidens graderet (A-D). Forfatterne til denne artikel deltog i dette arbejde.

Det er hensigten at Referenceprogrammet skal kunne bruges af alle som beskæftiger sig med denne patientgruppe, både i primær og sekundær sektor og af de mange forskellige faggrupper, terapeuter, plejepersonale, logopæder, neuropsykologer, læger etc. Anbefalingerne vil her kort blive opsummeret:

Udredning

Senest dagen efter indlæggelsen skal patienten med apopleksi eller TCI have foretaget en CT eller MR-scanning for at fastslå årsagen til symptomerne (infarkt, blødning, tumor etc.), således at den korrekte behandling kan institueres så hurtigt som muligt (tabel 1).

Patienter med akut apopleksi bør visiteres til specialiserede apopleksiafsnit, uanset alder og uanset apopleksiens

sværhedsgrad. Behandling i specialiserede apopleksiafsnit medfører signifikant bedre overlevelse, bedre funktionsniveau ved udskrivelsen og færre udskrivelser til plejehjem. I nogle studier er der fundet en høj frekvens af akut myokardieinfarkt (helt op til 15%) hos patienter med akut apopleksi og da både den akutte behandling og senere profylaktiske behandling samt prognose i høj grad afhænger af, om patienten har hjertesygdom eller ej (f.eks. atrieflimren), anbefales en grundig kardiologisk anamnese og hjerteundersøgelse samt evt. rytmeovervågning.

Temperaturforhøjelse registreres, da høj temperatur er associeret med en dårlig prognose. Det samme er tilfældet for forhøjet blodsukker - også selv om patienten senere viser sig ikke at have diabetes mellitus. Såfremt patientens tilstand forværres i den akutte fase eller der optræder ophobede tilfælde af TCI skal årsagen hurtigst muligt søges afklaret med bl.a. (re)-CT scanning og en relevant behandling institueres.

For at undgå komplikationer, som kan forsinke/hindre genoptræning er det vigtigt af vurdere bla. dysfagi, vandladningsmønster og ernæringsrisiko.

Akut behandling

Acetylsalicylsyrebehandling (ASA-behandling) indenfor 48 timer efter symptomdebut reducerer dødeligheden og recidivfrekvensen samt forbedrer den neurologiske status og funktionsniveau hos patienter med apopleksi. Derimod er der ikke fundet effekt af behandling med antikoagulerende midler som f.eks. heparin ved akut apopleksi, heller ikke ved ophobede TCI tilfælde.

Hos en relativt lille gruppe apopleksipatienter, som indlægges indenfor ca 2 timer efter symptomdebut kan der udføres de nødvendige undersøgelser (specielt CT eller MR-scanning) som muliggør akut trombolyselbehandling med rt-PA. Behandlingen reducerer dødsrate og funktionstab, såfremt den startes inden 3 timer efter symptomdebut. En senere opstart af behandlingen kan forværre patientens prognose. Trombolyselbehandling af apopleksipatienter foretages visse steder i Danmark.



De fleste apopleksipatienter har et forhøjet blodtryk ved indlæggelsen, men der er ikke fundet gavnlige effekt af blodtryksreduktion i den akutte fase, undtagen ved de sjældne tilfælde af hypertensiv encefalopati. Blodtryksforhøjelse skyldes ofte en midlertidig svækkelse af hjernens autoregulation og det anbefales derfor at vente ca en uge inden evt. behandling institueres.

Det anbefales endvidere, at patienter med temperaturforhøjelse får temperaturen reduceret med fast paracetamol behandling i de første 2 døgn og et forhøjet blodsukker, d.v.s. >10 mmol/L, anbefales reduceret med insulin.

Endelig bør der iværksættes tidlig mobilisering og genoptræning, d.v.s. så snart almentilstanden tillader det, med henblik på at fremme bevægefunktioner og egenomsorg samt forebygge sekundære komplikationer som følge af sengeleje.

Sekundær profylakse

Ved valg af sekundær forebyggende behandling er det væsentligt at kende årsagen til patientens apopleksi/TCl. Omkring 20% af patienterne med iskæmisk apopleksi har en kardioembolisk årsag hertil, f.eks. atriefibrillen (både paroxysmisk og permanent), nedsat venstre ventrikelfunktion efter myokardieinfarkt etc. Oral antikoagulationsbehandling (AK-behandling) med en vitamin-K antagonist er langt mere effektiv end ASA som antitrombotisk behandling i disse tilfælde. Drejer det sig derimod om atherotrombotisk apopleksi/TCl, d.v.s. tilstande med samme patofysiologiske baggrund som ved akut myokardieinfarkt, anbefales trombocytthæmning. ASA (75 mg daglig) i kombination med dipyridamol (Persantin R 200 mg x 2 daglig) anbefales til disse patienter. ASA (25 mg) og dipyridamol (200 mg) findes i en kombinationstablet (Asasantin 1 tablet x 2 daglig), hvortil der ydes tilskud. Foretrækkes den højere dosis ASA skal der søges om tilskud til Persantin R. Tåler patienten ikke ASA kan der ordineres clopidogrel (Plavix 75 mg daglig), og der kan i denne situation efter ansøgning opnås tilskud hertil.

Hypertension er den vigtigste årsag til apopleksi og

flere undersøgelser har vist en betydelig risikoreduktion hos patienter med apopleksi/TCl, som får behandlet det forhøjede blodtryksniveau. Der anvendes samme målsætning, som hos ikke-apopleksi/TCl patienter for blodtryksreduktionen. I de foreliggende undersøgelser har der været anvendt ACE-hæmmere (ramipril og perindopril) eller indapamid, og i én undersøgelse var der bedre effekt af kombinationen perindopril og indapamid end af perindopril alene. Det er ikke sikkert fastslået, hvorvidt en mulig endotelcellestabiliserende effekt samt andre ikke blodtryks-sænkende effekter af ACE-hæmmere og angiotensin-2 hæmmere kan gavne apopleksi/TCl patienter med normalt blodtryk. I referenceprogrammet anbefales det dog at alle apopleksi/TCl patienter med diabetes mellitus type 2 behandles med en ACE-hæmmer uafhængig af blodtryksniveau.

Behandling af forhøjet total s-kolesterol/s-LDL-kolesterol ved apopleksi/TCl bør stort set følge de samme retningslinier som for patienter med iskæmisk hjertesygdom, idet det bør tilstræbes at serum-kolesterol er < 5 mmol/L og LDL-kolesterol <3 mmol/L. Ved atherotrombotisk apopleksi bør overvejes statinbehandling selv ved lavere værdier (total s-kolesterol mellem 3,5 og 5 mmol/L) med henblik på en reduktion af størrelsesordenen 20-30%.

Ved symptomatisk carotisstenose >70% hos patienter med TCl eller kunne lette sequelae efter apopleksi bør operativ behandling overvejes, idet en endarterektomi vil kunne reducere risikoen for stor apopleksi med 2/3. Patienter med apopleksi/TCl bør endvidere tilbydes råd og vejledning vedrørende livsstilsændringer, herunder anbefales rygeophør og regelmæssig fysisk aktivitet samt frarådes et højt alkoholforbrug.

Hvis du vil vide mere

Referenceprogrammet er et meget værdifuldt redskab i det daglige arbejde med apopleksi/TCl patienter og programmet kan findes på Sekretariatets hjemmeside www.sfr.dk

Referenceprogrammet vil blive opdateret næste gang i 2005.

Yngre Hæmostasiologer 1. møde – 22. januar 2003

Deltagere:

Liselotte Sabroe Ebbesen (LSE), Tina Poulsen (TP), Hanne Kaalund, Else-Marie Bladbjerg, Anna-Marie Münster (AMM), Anders Kastrup, Jesper Jensen, Erik Grove, Esther Jensen, Anne Birthe Bo Hansen, Søren Risom Kristensen (SR), Torben Bjerregaard Larsen, Benny Sørensen (BS).

Præsentation:

AMM og BS præsenterede de oprindelige ideer og tanker for oprettelsen af Yngre Hæmostasiologer. Ideerne er publiceret i DSTH-forum's julenummer.

De vigtigste formål som AMM og BS ser det er: 1) At skabe en platform for yngre forskere til fremlæggelse af protokoller, preliminaire forskningsresultater og foredrag; 2) Skabe et forskningsmiljø på "junior" plan nationalt; 3) Fremme rekrutteringen til fagområdet.

SR starter med at gøre opmærksom på at årets Brædstrupsymposium har afsat tid til frie foredrag!! Her ville det være oplagt af YH blev præsenteret og fulgt af flere indlæg fra yngre forskere.

1) Videnskabelig stimulering

Liselotte Ebbesen fremlagde først et uddrag af sit eksperimentelle arbejde vedrørende homocysteinæmi. Liselotte har i et dyreeksperimentelt design (rotter) undersøgt effekten af folinsyre på forskellige hæmostatiske variable (se autoreferat i DSTH Forum nr. 4 2003).

Tina Poulsen fremlagde arbejder med aspirin resistens. Tina har konsekutivt undersøgt aspirin effekten på trombocytterne ved hjælp af PFA-100 på et par hundrede patienter indlagt på kardiologisk afdeling. Se også Tina's oversigtartikel i dette nummer af DSTH forum.

2) Idé generering og konkretisering

Navn?

Mange følte at navnet Yngre Hæmostasiologer ikke signalerede trombose-delen kraftigt nok. På den

anden side bruges betegnelsen hæmostasiolog for netop dette specialist området i andre lande. Der kunne ikke umiddelbart findes et alternativt navn, indtil videre bibeholdes navnet, men alternativer er under overvejelse.

Hvem?

Vigtigt at YH favner multiple fagområder. Den skal være en tværfaglig forankring, idet dette ses som en styrke også forskningsmæssigt. Alle specialer er velkomne, og man vil især arbejde på at få specialer som Onkologi og Neurologi mere med i hæmostasiologien. Der var også enighed om at YH var åbne for andre faggrupper end medicin. Specielt med henblik på styrkelse af forskningen. Her tænkes specielt på cand. scient'ere, molekylærbiologer, kemikere mm.

Hvordan bliver jeg medlem af Yngre Hæmostasiologer?

Man skal være medlem af DSTH, og man må ikke være overlæge.

Hvorfor?

Som AMM og BS nævnte i præsentationen er det nødvendigt at skabe en platform for yngre folk. Platformen skal kunne anvendes både i idegenereringsfasen og til senere diskussion og fremlæggelse. Det er vigtigt at man i selskabet øger synligheden af de videnskabelige aktiviteter. Således at man hurtigt kan finde frem til de personer, juniorer som seniorer, der ville kunne være vigtige sparringspartnere. Derudover er det vigtigt at udbrede kendskab/viden om DSTH og hæmostasiologien – til gavn for både patienterne og forskningen.

Skabe et forskningsforum - forskningskatalog

Kendskabet til hinandens arbejder og metode anvendelse skal udbygges hvis vi ønsker at skabe et forskningsforum. Som en begyndelse på dette, vil vi påbegynde arbejdet med at få oprettet et rimelig let tilgængeligt katalog over forskningsaktiviteterne hos os i YH. Hver af dagens deltagere vil derfor skrive et meget kort indlæg om hvem man er, interesse- ➤

område, metoder, ideer for fremtiden (emneord – evt søgefunktion). Forskningskataloget vil være tilgængeligt på DSTH YH Website.

Hvilke virkemidler?

- Udover forskningskataloget vil YH være repræsenteret med foredrag ved samtlige DSTH's møder.

- Muligheden for deltagelse ved **Brædstrup-symposiet har for YH FØRSTE PRIORITET !!!**

Vi ser denne mulighed som en god reklamesøjle, og vil benytte lejligheden til at præsentere YH og derefter følge op med 2-3 foredrag fra Yngre forskere. De enkelte deltagere vil tænke over forslag til disse foredrag.

- Det er ligeledes YH- hensigt at afholde "Sommerseminar" for yngre forskere – Idet det kræver megen planlægning, er det endnu uvist om det er muligt at afholde et seminar i år, men afholdelse September 2004 blev diskuteret. Indholdet på seminaret er foreslået som følger:

Frie foredrag (præsentation af protokol, preliminaere resultater, færdige foredrag)

Workshop

- Kursus – præsentationsteknik, skriv et abstract, forskningsmetoder, m.v.

Det er vigtigt at pointere at man IKKE behøver at have et abstract for at deltage – man er velkommen til bare at komme og snuse!

- Mange yngre har svært ved også at følge med i alle guidelines og publikationer indenfor hele hæmostase feltet. Afholdelse af Workshop – "Hands-on" vil give vores medlemmer en god mulighed for at få helt konkret og opdateret viden med hjem. Samtidig vil afholdelse af disse møder gøre YH synlig og skabe en god rekrutteringsmulighed til YH.

Hvordan gør vi os synlige?

• Afholdelse af interessante og meget praktisk klinisk orienterede møder.

• "Dyne løfter teknik" – Hver af dagens deltagere finder to nye interesserede til næste gang !!!

• Annoncering via UFL, via Introduktionskurser på UNI, via opslag på UNI?

• DSTH forum/møder.

• Annoncering ved andre medicinske og kirurgiske selskaber.

• Brædstrup-symposiet

• Indlæg af annonceringssedler til introduktionssøgende læger.

• Introduktions-folder.

Økonomi

DSTH bestyrelse har givet tilsagn om 50.000,- Dkr Sanofi-Synthelabo – officiel sponsor !

Organisation.

Flad struktur. Således at det ikke bliver de nye "Tordenskjolds soldater" der promoveres og trækker læsset. Blandt andet foreslås det at ansvaret for afholdelse af møder pålægges den/de personer hvor mødet afholdes. Med hensyn til overordnet struktur, strategi og regnskabsføring er det dog vigtig at strukturen ikke bliver så flad at ingen føler ansvar.

Fremtiden

Næste møde i Århus – mødedato endnu ikke fastlagt (hold øje med www.dsth.dk).

Tak for et konstruktivt møde!

Med venlig hilsen

Benny og Anna-Marie
Yngre Hæmostasiologer

Acetylsalicylsyre resistens

Af Tina Svenstrup Poulsen, Anders Kastrup og Hans Mickley, alle Kardiologisk afdeling B, Odense Universitetshospital samt Søren Risom Kristensen, Afdeling KKA, Odense Universitetshospital.

Begrebet "resistens" overfor et lægemiddel er primært anvendt om effekten af diverse antibiotika. Indenfor de seneste år er fænomenet acetylsalicylsyre "resistens" imidlertid beskrevet i den internationale litteratur; analogt hermed er der for nylig fremkommet forskningsresultater, der beskriver tilstedeværelsen af "clopidogrel resistens", hvilket nærmere beskrives i en artikel i næste udgave af DSTHForum. At resistens begrebet faktisk findes udenfor gruppen af antibiotika bekræftes også af, at medicinalindustrien for nyligt har tilkendegivet, at resistens overfor en lang række af forskellige former for lægemidler eksisterer, idet Allen Roses, "worldwide vice-president of genetics at GlaxoSmithKline", den 8. december 2003 udtalte til avisen The Independence¹:

"Our Drugs Do Not Work on Most Patients"

Acetylsalicylsyre (ASA) er et effektivt antitrombotisk medikament, hvilket blandt andet fremgår af den seneste meta-analyse udført af Antithrombotic Trialist's Collaboration². Knap 30.000 patienter har været allokeret til langtidsbehandling med ASA i doser fra 75 mg til 1.500 mg overfor andre 30.000 patienter, som har været allokeret til placebo. Set over en to-årig periode var forekomsten af alvorlige kardiovaskulære hændelser (nonfatalt akut myokardieinfarkt (AMI), nonfatalt stroke eller vaskulær død) blandt patienter behandlet med ASA 12.9% sammenlignet

med 16.0% blandt patienter allokeret til placebo. Dette svarer til en relativ risikoreduktion på 19% og en absolut risiko reduktion på 3.1%. Imidlertid viser metaanalysen altså også, at 12.9% af patienterne indenfor 2 år vil opleve en alvorlig kardiovaskulær hændelse til trods for profylaktisk behandling. Hvorvidt dette repræsenterer et regulært behandlingssvigt eller blot er et udtryk for en "naturlig progression" af den tilgrundliggende sygdom, er uafklaret - muligvis er der tale om en kombination.

(Mangel på) definition af ASA resistens

Begrebet ASA resistens er opstået, idet flere undersøgelser har vist, at ikke alle patienter behandlet med ASA fremviser det forventede respons, når effekten vurderes ved hjælp af laboratoriemetoder, der måler trombocyt aktivering eller aggregation.

De metoder, der overvejende har været anvendt til vurdering af trombocyt funktionen under behandling med ASA, er: Optical Platelet Aggregation, Platelet Function Analyzer-100 (PFA-100), flow cytometri samt måling af tromboxane B2. Desværre er der ikke konsensus om, hvordan ASA resistens defineres ved brug af de forskellige metoder, ligesom der heller ikke er konsensus om, hvorledes metoderne udføres. Eksempelvis kan Optical Platelet Aggregation udføres vidt forskelligt, som det fremgår af tabel 1. Hvorvidt, denne forskellige håndtering af trombocytterne påvirker det endelige resultat, er uafklaret. Imidlertid er det dokumenteret, at valg

Reference	Patienter	Centrifugering	Korrigeret trombocytaltal
Serebruany ¹²	CHF (n=88)	1200 g i 2.5 min.	350x10 ⁹ /L
Gum ⁷	Stabil CAD (n=326)	200 g i 10 min.	200-300x10 ⁹ /L
Hezard ³	Stabil CAD (n=50)	200 g i 20 min.	350-400x10 ⁹ /L
Moshfegh ¹³	Stabil CAD (n=30)	800 g i 2 min.	300x10 ⁹ /L

Tabel 1. Optical Platelet Aggregometry: praktisk udførelse

af agonist til stimulering af trombocytterne i høj grad kan påvirke resultatet. Hezard et al³ har vist, at der eksisterer en dosis-respons effekt ved brug af henholdsvis kollagen, adenosin diphosphat (ADP) og thrombin receptor-activating peptide (TRAP) som agonist. Endvidere har de også vist, at forekomsten af ASA resistens i høj grad afhænger af, hvilken koncentration af agonist, der benyttes. Som det fremgår af tabel 2, vil prævalensen af ASA resistens stige fra 19% til 38%, når koncentrationen af ADP øges fra 4 til 6 μM . Undersøgelser, der har brugt PFA-100 til bestemmelse af ASA resistens, har anvendt grænser fra 165 sekunder op til 196 sekunder som cut-off værdi. Dette påvirker naturligvis også det endelige resultat. Da der fortsat er behov for yderligere undersøgelser af fænomenet ASA resistens, men forventeligt også i fremtiden vil være behov for at dokumentere effekten af nye antitrombotika, er det nødvendigt med etablering af klare retningslinier for undersøgelsesernes udførelse samt for definitionen af ASA resistens.

Trods den manglende konsensus om hvorledes ASA resistens er defineret, vurderes det, at der i litteraturen er tilstrækkelig belæg for, at fænomenet eksisterer. ASA resistens er vist hos såvel raske forsøgspersoner som hos patienter med koronar arterie sygdom, cerebrovaskulær sygdom og perifer arterie sygdom⁴; prævalenser fra 5% til 60% er angivet. Hvorvidt ASA resistens medfører en øget risiko for udvikling af kardiovaskulære hændelser, som f.eks. AMI, stroke og død er imidlertid uafklaret.

ASA resistens og risiko for kardiovaskulære events

Der foreligger aktuelt fem publikationer, som har haft til formål at beskrive den prognostiske betydning af ASA resistens. Alle fem antyder, at ASA resistens medfører en øget risiko for udvikling af kardiovaskulære hændelser, men studierne kan kommenteres på flere væsentlige punkter.

Undersøgelsen af Eikelboom et al⁵ er en post-hoc analyse udført på en subpopulation af patienter fra HOPE-

	Poor ASA responders	Good ASA responders
ADP, 4 μM	19%	81%
ADP, 6 μM	38%	62%

Tabel 2. Betydning af agonist koncentration (n=50).³

studiet. Tilstedeværelse af ASA-resistens blev vurderet ved måling af urin-tromboxan B2, hvor høje værdier var udtryk for nedsat effekt af ASA. Patienter med højeste niveau af tromboxan B2 i urinen havde en 3,5 gange højere risiko for kardiovaskulær død ($p=0,001$) og 2 gange højere risiko for AMI ($p=0,006$) sammenlignet med patienter med laveste niveau.

Vigtigste kritikpunkt er selve designet, som er case-control, hvor cases og controls er matchet på køn og alder, men adskiller sig signifikant på en lang række andre risikofaktorer, f.eks. BMI, tidligere AMI og diabetes. Denne forskel mellem cases og controls korrigeres der for i den endelige statistiske analyse af resultaterne, men afklaring af eventuel årsagssammenhæng kan ikke vurderes med dette design. Endvidere kan det diskuteres, hvorvidt den valgte metode med måling af urin-tromboxan B2, er tilstrækkelig valideret, og der er ikke taget højde for, hvorledes prøveresultaterne måtte være påvirket af biologisk variation, ligesom det er uafklaret, hvorvidt doseringen af ASA (80-325 mg) har indflydelse på niveauet af tromboxan B2 i urinen. Endeligt er der tilladt brug af non-steroid antiinflammatoriske medikamenter (NSAID).

Gum et al⁶ undersøgte i et prospektivt studie prævalensen af ASA resistens hos 325 ambulante patienter med stabil kardiovaskulær sygdom. Patienterne var alle i behandling med 325 mg ASA. Trombocytfunktionen blev vurderet med Optical Platelet Aggregation, og man fandt, at 18 patienter (5,5%) var ASA resistente. Efter cirka to år blev patient populationen kontakttet telefonisk med henblik på at klarlægge antallet af kardiovaskulære hændelser⁷. ASA resistens var relateret til en

* CAPRIE, Lancet, 348(13291339)1996, CURE, N Engl J Med, 345(494502)2001, CREDO, JAMA 288(2411-2420)2002

Produktresumé Plavix® clopidogrel: Plavix® 75 mg film-overtrukne tabletter. **Terapeutisk klasse:** Plavix® (clopidogrel) hæmmer selektivt bindingen af adenosinofosfat (ADP) til dets trombocyt receptor. **ATC kode:** B01A. **Indikation:** Patienter med myokardieinfarkt (fra få dage, men ikke over 35 dage), iskæmisk slagtilfælde (fra 7 dage, men ikke over 6 måneder) eller påviste perifere kredsløbsforstyrrelser. Patienter med akut koronar-syndrom uden elevation af ST-segmentet (ustabil angina eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker) i kombination med ASA. **Kontraindikationer:** Overfølsomhed overfor det aktive stof eller nogen af indholdsstofferne. Stærkt nedsat leverfunktion. Aktiv patologisk blødning såsom peptisk ulcus eller intrakranielt blødning. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler:** Samtidig administration af clopidogrel og warfarin anbefales ikke. Indtagelse bør seponeres ca. 7 dage før planlagte større operationer. **Graviditet:** Ingen meddelelser om teratogen effekt. Erfaringsgrundlaget er ringe. Bør derfor så vidt muligt ikke anvendes. **Bivirkninger:** Bivirkninger er kvalme, dyspepsi, diarré og hududslæt. Svær neutropeni ses meget sjældent (0,05 % af patienter behandlet med 75 mg dgl.) **Dosering:** 75 mg én gang daglig. **Overdosering:** 1.050 mg fremkaldte ingen forgiftningssymptomer hos en 34 årig. **Priser og pakninger (ESP):** Tabl. 75 mg (511832) 28 stk. blister, kr. 550,70. Tabl. 75 mg (511865) 84 stk. blister, kr. 1.573,40. Konsulter venligst den fuldstændige præparatbeskrivelse inden ordination. Udlevering B. Tilskud individuelt. Januar 2004.

øget forekomst af AMI, stroke og død sammenholdt med ASA følsomme (24% vs 10%, p=0,03).

Vigtigste kritikpunkt er, at studiet ikke var designet til at vise prognostiske data, men alene var en opfølgning på en tidligere undersøgelse, hvor hovedformålet var at bestemme prævalensen af ASA-resistens hos patienter med stabil kardiovaskulær sygdom. I gruppen af 17 ASA resistente patienter var der kun 4 hændelser i follow-up perioden, hvorfor resultatet naturligvis må tages med et vist forbehold.

Andersen et al⁸ undersøgte en subpopulation af 202 post-AMI patienter inkluderet i WARIS-II undersøgelsen. Forekomsten af ASA resistens blev vurderet med PFA-100. Blandt patienter i behandling med ASA alene (n=71) fandtes en prævalens af ASA resistens på 35% versus 40% hos patienter randomiseret til ASA og vitamin K-antagonist (n=58). Patienter, der alene var i vitamin K-antagonist behandling (n=73), udgjorde kontrolgruppen. Efter 4 års follow-up påvistes ingen signifikant forskel i antal kardiovaskulære hændelser mellem ASA resistente og ASA følsomme. Der var dog en trend i retning af, at ASA resistente havde flere hændelser. På grund af gruppens beskedne størrelse kunne undersøgelsen være underkastet type 2 fejl.

Yderligere en svaghed ved undersøgelsen er, at det er en post-hoc analyse, hvor trombocytfunktionen blev undersøgt 4 år efter den oprindelige inklusion. Patienter, der døde i denne fire-årige follow-up periode, er derfor af naturlige årsager ikke medregnet. Endvidere er der ikke redegjort for, hvorledes de 202 inkluderede er selekteret blandt de 3.630 patienter, der indgik i WARIS II undersøgelsen.

Grottemeyer et al⁹ undersøgte 180 selekterede, post-stroke patienter i akutfasen og fandt en prævalens af ASA resistens på 30% ved hjælp af Platelet Reactivity test. Efter 2 års follow-up var forekomsten af kardiovaskulære hændelser 4,4% hos ASA følsomme sammenlignet med 40% hos ASA resistente (p<0,0001). Det skal bemærkes, at den i undersøgelsen anvendte metode til bestemmelse af trombocytfunktionen kun er sporadisk benyttet og valideret.

Mueller et al¹⁰ undersøgte 100 selekterede patienter, der havde fået foretaget perkutan transluminal angioplastik på grund af claudicatio intermittens. ➤

Produktresumé og referencer vedr. Arixtra (s. 24)

Produktresumé vedr. Arixtra® (fondaparinux sodium) (bagsiden)

Dispenseringsform: Injektionsvæske, opløsning. 1 ml indeholder 5 mg fondaparinuxnatrium i sterilt vand. Tilsat natriumchlorid. pH 5,0-8,0. **Virkemåde:** Hæmmer specifikt koagulationsfaktor Xa ved at forstærke virkningen af antitrombin. **Farmakokinetik:** Biotilgængeligheden efter subkutan injektion er 100%. Maksimal plasmakoncentration nås efter ca. 2 timer. Plasmahalveringstiden er ca. 17 timer. Udskilles hovedsageligt uomdannet gennem nyrerne. **Indikationer:** Forebyggelse af dyb venøs trombose og tromboemboliske komplikationer i forbindelse med større ortopædkirurgiske indgreb i underekstremiteterne som f.eks. hoftefraktur og knæ- eller hofteledsalloplastik. **Doseringsforslag:** Voksne, 2,5 mg s.c. 6 timer efter operation under forudsætning af god hæmostase. Derefter 2,5 mg s.c. 1 gang dgl. i mindst 5-9 dage med skiftende injektionssteder lateralt i abdominalvæggen. Erfaringen viser, at for patienter der har fået foretaget hoftekirurgi, er der fortsat risiko for VTE 9 dage efter operationen. Hos disse patienter skal behandlingen med Arixtra® forlænges profylaktisk i op til yderligere 24 dage. **Graviditet:** Erfaring savnes. Bør derfor så vidt muligt ikke anvendes. **Amning:** Erfaring savnes. Nedbrydes formentlig i barnets tarmkanal. **Kontraindikationer:** Aktiv klinisk betydende blødning. Akut bakteriel endocarditis. Stærkt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min.). **Forsigtighedsregler:** Forsigtighed tilrådes ved øget blødningstendens, blødning i centralnervesystemet eller fra mave-tarmkanalen samt kort tid efter hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi. Bør anvendes med forsigtighed ved nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min.), stærkt nedsat leverfunktion, legemsvægt under 50 kg samt til ældre over 75 år. **Bivirkninger:** Blødningstendens. Sjældnere ses svimmelhed, hovedpine, hypotension, gastro-intestinale gener, feber og hududslæt. Lokal reaktion ved injektionsstedet. **Forgiftning:** Blødning. Protaminsulfat har ingen effekt. **Interaktioner:** Samtidig indgift af farmaka med hæmmende virkning på hæmostasen, f.eks. acetylsalicylsyre og andre NSAID, vitamin K-antagonister og dextran, kan forstærke den antikoagulerende virkning. **Tilskud, udlevering, pakninger og priser (februar 2004):** B - inj.væske., opl. 2,5 mg/0,5 ml (6558) 20 x 0,5 ml kr. 2.218,10. Fuldt produktresumé kan rekvireres vederlagsfrit fra: SANOFI-SYNTHELABO · Ringager 4 A · 2605 Brøndby · Tlf. 43 29 22 00

ASA resistens blev vurderet med "corrected whole blood aggregometry". Efter follow-up perioden på 1 år påvistes en signifikant øget relativ risiko på 87% for arteriel re-okklusion hos ASA resistente. Det bør noteres, at der i denne undersøgelse er anvendt et surrogat endepunkt, mens oplysninger om hårde, kliniske data ikke er tilgængelige.

Nye studier. Afklaring?

Med baggrund i ovennævnte studier er den prognostiske betydning af ASA-resistens fortsat uafklaret. Flere af studierne anbefaler at etablere en stor kohorte, der følges over lang tid, for at vurdere den prognostiske betydning af ASA resistens. Behovet for et sådant studie understreges af, at man i England har iværksat en omfattende undersøgelse, Oxford Vascular Study (OXVASC), med en forventet kohortestørrelse på 3.000 patienter¹¹. I denne undersøgelse inkluderes patienter i relation til en akut vaskulær hændelse (stroke, transitorisk cerebral iskæmi, AMI og/eller perifer arteriel sygdom) og følges herefter over tid. Trombocytfunktionen vurderes med PFA-100, og patienterne behandles med ASA i doser på 75-300 mg dagligt. Resultatet af dette studie kan potentielt påvirkes af flere forskellige konfoundere: 1) der inkluderes patienter i akutfasen af et event, 2) hvorvidt, størrelse og sværhedsgrad af

et event påvirker effekten af ASA, er uafklaret, 3) der tillades samtidig brug af andre trombocythæmmende midler som f.eks. clopidogrel og dipyridamol, 4) der tillades samtidig brug af vitamin K-antagonister, 5) hvorvidt brug af NSAID præparat tillades er uoplyst, 6) selektionsbias er endnu en mulig konfounder, idet der i pilotfasen overvejende blev inkluderet patienter med cerebrale hændelser, 7) og endelig anvendes forskellige doser af ASA.

I Odense vil vi ligeledes lave en stor befolkningsundersøgelse, men i modsætning til OXVASC vil vi inkludere personer uden tidligere kardiovaskulære hændelser, således at antallet af mulige konfoundere minimeres. Cirka 6.000 patienter vil blive screenet for forekomst af kardiovaskulære risikofaktorer, og højrisiko personer vil på indikationen primærprofylakse sættes i behandling med ASA. Herefter vil prævalensen af ASA resistens blive bestemt med PFA-100 metoden og den prognostiske betydning heraf vurderes ved langtids follow-up. Disse to undersøgelser vil tilsammen bidrage med væsentlige prognostiske data omkring fænomenet ASA resistens vurderet med PFA-100. Tilbage resterer imidlertid at identificere årsag(er) til ASA resistens samt eventuelle alternative behandlingsmuligheder.

Referenceliste (Endnotes):

1. The Independence, Monday the 8th of December, 2003.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
3. Hézarid N, Damien M, Nazeyrollas P et al. PFA-100TM and flow cytometry: can they challenge aggregometry to assess antiplatelet agents, other than GPIIb/IIIa in coronary angioplasty. *Thrombosis Research* 2003;108:43-47.
4. McKee SA, Sane DC, Deliargyris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. *Thromb Haemost* 2002;88:711-5
5. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650-5.
6. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:1348-9.
7. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961-5.
8. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H et al. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thrombosis Research* 2002;108:37-42.
9. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thrombosis Research*. 1993;71:397-403
10. Mueller MR, Salat A, Stangl A et al. Variable platelet Response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty *Thromb Haemost* 1997;78:1003-1007
11. <http://www.proust.com/eurostroke2003/program.asp> (Prevalence of aspirin resistance in a population-based study of patients with acute vascular events: Oxford Vascular Study, OXVASC).
12. Serebruany VL, Malinin AI, Jerome SD et al. Effects of clopidogrel and aspirin combination versus aspirin alone on platelet aggregation and major receptor expression in patients with heart failure: The plavix use for treatment of congestive heart failure (PLUTO-CHF) trial. *Am Heart J* 2003;146:713-20.
13. Mosfegh K, Redondo M, Julmy F et al. Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: enhanced inhibitory effects of combination therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:699-705.