

DSTHForum

Medlemsblad for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase



2 | 2004

Indhold

Antikoagulansbehandling – status og fremtids- perspektiver

Referat fra DSTH-mødet, 22.
april 2004

Inflammation og trombose. Aterotrombotisk karsygdom

Referat fra DSTH's årsmøde – 8.
Brædstrupsymposium

Monitorering af behandling med lavmolekylært heparin (LMWH):

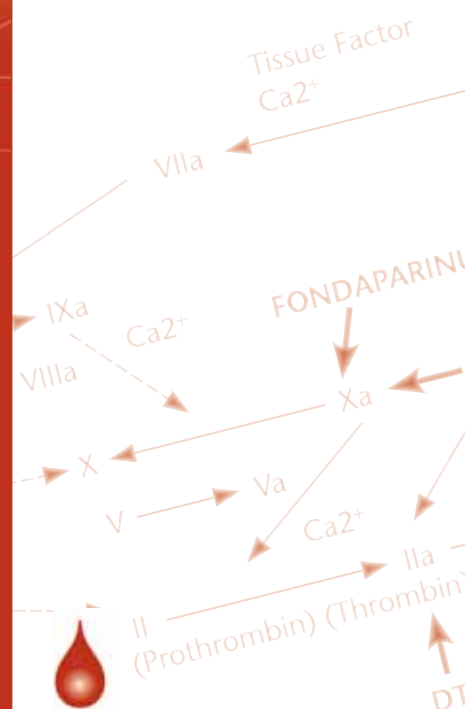
Brug af Fondaparinux som tromboseprofylakse ved ortopædkirurgiske lidelser

FAX-trombotica

DSTH's elektroniske nyhedsbrev

Vi opfordrer alle til at tilmelde sig DSTHs 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



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
Aalborg Sygehus, Klinisk Biokemisk Afdeling
Postbox 561, 9100 Aalborg
E-mail: aas.srk@nja.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. 2/2004
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
Esplanaden 8C, 3. sal
1263 København K
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, Aalborg Sygehus, Klinisk Biokemisk afdeling, Postbox 561, 9100 Aalborg, (e-mail: aas.srk@nja.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.

Annonceinformation – se www.dsth.dk.

Deadlines 2004

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

DSTH – sommer 2004

Sommeren står for døren, er måske allerede begyndt, selv om det ikke rigtig fornemmes på vejret. Foråret har for DSTH været præget af flere nye aktiviteter:

Som beskrevet i tidligere numre har DSTH i samarbejde med DSKB (Dansk Selskab for Klinisk Biokemi) udarbejdet forslag til, at "Trombose og Hæmostase" skal være et fagområde. Det er afleveret til Dansk Medicinsk Selskab, som nu skal vurdere de indkomne forslag. Indholdet af vores forslag vil senere blive tilgængeligt på vores hjemmeside.

Det er besluttet, at der skal nedsættes nogle arbejdsgrupper om væsentlige emner inden for vores område med hver en "nucleus", lille gruppe af kernepersoner udpeget af DSTH's bestyrelse. Bestyrelsen har nu udarbejdet retningslinier for arbejdet i disse grupper. Arbejdet skal resultere i guidelines, men grupperne skal fortløbende følge og diskutere emnerne, evt. arrangere videnskabelige møder og sikre, at guidelines hele tiden vil blive opdateret. Dette arbejde vil snart gå i gang og præsenteres mere indgående i næste DSTHForum.

Endelig er det besluttet, at DSTH skal stå for nordisk koagulationsmøde i 2005. Det bliver 26-28. juni på Hotel Scandinavia i København. Vi håber mange vil deltage sammen med vore gode kolleger fra de øvrige nordiske lande, så vi kan få et videnskabeligt godt og givende møde. Som sædvanligt inkluderende det hyggelige samvær, som altid præger DSTH's møder.

I foråret har vi haft nogle gode, interessante og velbesøgte videnskabelige møder. Der er i dette nummer referater fra Brædstrup-symposiet om inflammation og

trombose og fra mødet om Antikoagulationsbehandling, så de der ikke havde mulighed for at deltage kan få et indtryk af indholdet.

DSTH vil i stigende grad anvende de elektroniske medier til information. Der kommer snart brev til alle medlemmer om mulighed for at opgive email-adresse til DSTH, så mødeindkaldelser, kurser etc. vil blive distribueret ad denne vej. Vi vil således gerne opgradere "Fax Trombotica", vores hidtil anvendte email-baserede nyhedsformidler, til at gælde alle medlemmer eller så mange som muligt.

Til efteråret er der flere interessante møder og kurser på vej, bl.a. møde om lungeemboli som opfølgning på den nye konsensusrapport og et kursus i diagnostiske metoder. Men derom senere. Lad os først nyde sommerens glæder.

DSTH ønsker alle medlemmer en god sommer og på gensyn til efteråret.

Søren Risom,
Redaktør for DSTHForum



Antikoagulansbehandling- status og fremtidsperspektiver

Referat fra DSTH-møde 22. april 2004

Af Birthe Søgaard Andersen

Det første foredrag på mødet var en gennemgang af farmakologien for antitrombotiske stoffer ved Steen Husted, kardiologisk afdeling A, Århus Sygehus. I de senere år er der udviklet nye antitrombotiske midler, der har en mere specifik antitrombotisk effekt end de ufraktionerede hepariner og vitamin K antagonister.

Formålet med at udvikle nye medikamenter har desuden været at få præparater, der er lige så effektive og sikre at anvende som de traditionelle medikamenter, men som derudover har færre bivirkninger og interaktioner. Desuden har de nye præparater et bredere terapeutisk vindue og kræver ingen monitorering af den antikoagulerende effekt. Lav molekylært heparin (LMH) har været anvendt i en årrække både som profylakse og til behandling af venøs tromboemboli samt ved akut koronart syndrom. De nyeste skud på stammen er den direkte trombinhæmmer ximelagatran og pentasacchariderne: fondaparinux og idraparinux. Ximelagatran (Exanta) optages via mave-tarmkanalen og omdannes til det aktive melagatran. Maximal koncentration opnås efter 2 timer, halveringstiden er 3-4 timer og virkningstiden er 12 timer. Det udskilles renalt. Ximelagatran skal gives 2 gange dagligt og kræver ingen monitorering af den antikoagulerende effekt. Præparatet er undersøgt i flere fase 3 undersøgelser både ved medicinske og kirurgiske patienter. Her skal nævnes THRIVE I og III studiet ved dyb venøs trombose, SPORTIF III og V ved atrieflimren og ESTEEM ved akut koronart syndrom. Alle studier har vist at ximelagatran er lige så effektivt og sikkert at anvende som warfarin.

Fondaparinux (Arixtra) er en selektiv Faktor Xa inhibitor som virker via antitrombin og er uden effekt på faktor II a. Det kan anvendes intravenøst eller subcutant én gang dagligt med 100% biotilgængelighed. Maksimal koncentration ses efter 1-3 timer og plasmahalveringstiden er 14 timer. Der er ingen metabolitter, og det udskilles renalt. Der er ingen binding til blodlegemer, plasma eller endotheliale proteiner. Det er undersøgt ved kirurgiske patienter i flere studier. Til behandling af venøs tromboemboli i PERSIST, MATISSE og REMBRANDT-studierne. Ved akut koronart syndrom pågår to store studier, OASIS 5 og 6. Det er registreret i Danmark til anvendelse som

tromboseprofylakse til ortopædkirurgiske patienter. Idraparinux er en videreudvikling af fondaparinux, det har samme virkningsmekanisme, men skal kun injiceres én gang ugentligt. I van GOGH studierne undersøges idraparinux ved venøs tromboemboli og i AMADEUS studiet som profylakse mod apopleksi ved atrieflimren.

Efter denne præsentation af de farmakologiske aspekter ved antitrombotiske midler fortsatte Jens Flensted Lassen, hjertemedicinsk afdeling B Skejby Sygehus med en gennemgang af initiering og monitorering af antikoagulations (AK) -behandling med vitamin K antagonister.

Et stigende antal patienter er i AK-behandling, således var der i 1999 ialt 42.000 patienter i AK-behandling. 50 % er patienter med atrieflimren, 20 % klappatienter, 16% patienter med venøs tromboemboli. AK-behandlingen er ikke uden risiko, idet number needed to treat med hensyn til apopleksi ved atrieflimren er 25-30, og med hensyn til risiko for blødning er number needed to harm i kliniske undersøgelser ca. 75, men formentlig højere i den kliniske hverdag.

AK-behandling kræver derfor jævnlig kontrol. JFL anbefalede at man starter med vedligeholdelsesdosis for at mindske den hæmmende effekt på protein C og S. Doseringsændringer må ikke foretages for hyppigt, hvis man vil undgå ping-pong effekten. Ved dosering skal man stille mod at INR ligger omkring midten af det terapeutiske interval. Behandlingsindikationen bør revideres hvert halve år. Monitoreringen kan foregå som selvmonitorering, hos praktiserende læge, på sygehus eller specielle AK-klinikker.

Antitrombotisk behandling ved atrieflimren- status og fremtidsperspektiver blev gennemgået af Knud Erik Pedersen, kardiologisk afdeling B, Odense Universitetshospital.

Incidens og prævalens af atrieflimren er stigende. Risikoen for at udvikle apopleksi ved atrieflimren stiger med alderen og ved tilstedeværelse af risikofaktorer. Således anbefales AK-behandling til patienter over 65 år med én eller flere risikofaktorer for apopleksi og til patienter over 75 år med eller uden risikofaktorer.

Øvrige anbefales ingen behandling eller behandling med acetylsalicylsyre 75-150 mg.

Ximelagatran har været undersøgt i to fase 3 undersøgelser, hvor man sammenlignede effekt og sikkerhed ved anvendelse af ximelagatran med warfarin som antikoagulans behandling til forebyggelse af apopleksi ved atrieflimren. Resultaterne af både det europæiske, åbne, randomiserede SPORTIF III studie og det amerikanske, dobbeltblindede, randomiserede SPORTIF V studie er offentliggjorte.

Undersøgelserne viste, at ximelagatran er lige så sikkert og effektivt som profylakse mod apopleksi som warfarinbehandling og giver færre blødningskomplikationer. Ximelagatran gives som peroral behandling i fast dosis 36 mg to gange dagligt uden monitorering. Der var en signifikant forskel i antallet af patienter, der fik leverpåvirkning i de første måneder i form af en transitorisk ASAT-forhøjelse i ximelagatran-gruppen. Leverenzymene bør derfor undersøges jævnlige de første måneder.

Ximelagatran forventes registreret i Danmark medio 2005 til anvendelse som antikoagulansbehandling til forebyggelse af apopleksi ved atrieflimren og til behandling af dyb venøs trombose.

Fondaparinux, idraparinux og dabigatran undersøges i øjeblikket i randomiserede fase II og III studier.

Hans Kræmmer Nielsen, Trombosecentret, Brædstrup Sygehus, startede med at pointere i sit indlæg om antikoagulans behandling ved venøs tromboemboli, at incidensen af venøs tromboemboli er den samme som incidensen af akut myokardieinfarkt.

Behandlingen ud over antikoagulation er at eliminere årsag og at anvende støttestrømper med graderet tryk til knæniveau. Evidensniveau for antikoagulationsbehandling er 1A for proximal DVT og lungeemboli, 2B for crusvenetrombose samt 2B/C for anvendelse af trombolyse ved lungeemboli.

Kræmmer gennemgik de nyeste undersøgelser af AK-behandling ved venøs tromboemboli. For at mindske blødningsrisiko har man i to undersøgelser PREVENT og ELATE undersøgt effekten og forekomst af blødninger ved op til 2 års behandling med lavdosis warfarin (INR: 1,5-2,0). Blødningsrisikoen var ikke signifikant lavere end ved INR 2,0-3,0, men effekten var signifikant

mindre. I SOFAST undersøgelsen viste man, at behandlingens længde bør være minimum 3 måneder ved venøs tromboemboli, idet én måneds behandling var forbundet med signifikant flere tilfælde af recidiv. THRIVE III-undersøgelsen viste, at behandling med Ximelagatran i 18 måneder er lige så effektivt og sikkert som kombination af lav molekylært heparin og warfarin.

Et stigende antal patienter styrer selv AK-behandling ved selvmonitorering med hjemmemåling af INR én gang ugentligt. Jørn Dalsgaard Nielsen, koagulationslaboratoriet, Gentofte Amtssygehus viste i sit indlæg, at patienter er bedre til at styre AK-behandlingen end AK-klinikker, blandt andet fordi de er mere opmærksomme på interaktioner, og fordi de har lettere adgang til ekstra kontroller. Patienterne gennemgår et uddannelsesprogram med afsluttende test efter 6 måneders kursus, inden de selv får lov til at styre behandlingen. Prisen er ca. 10.000 kr. for startpakken og herefter ca. 2800 kr. pr. år.

Torben Bjerregård Larsen, afdeling for klinisk biokemi, Odense Universitetshospital, orienterede om THROMBO-basen.

For at øge kvaliteten af AK-behandling har afdeling for klinisk biokemi, Odense Universitetshospital, DSI, FynCom og LEC udviklet en klinisk database, THROMBO-base, for antikoagulationsbehandling med vitamin K antagonist. Databasen anvendes på Fyn, og flere sygehusafdelinger og praktiserende læger indberetter INR-målinger elektronisk. Systemet kumulerer INR-målingerne og indtegner resultaterne i et AK-skema, der indeholder oplysninger om bl.a. indikation, behandlingsvarighed, co-medicinering etc. Systemet kan afgive forslag til fremtidig dosering og næste INR-kontrol.

TBL fremlagde argumenter for opbygningen af en landsdækkende database for AK-behandling med udgangspunkt i THROMBO-basen. Systemet skal kunne anvendes af alle- også patienter der selvmonitorerer, og en sådan database kan også anvendes til registrering af kvaliteten af nye behandlingsregimer.

Der er en MTV rapport om THROMBO-basesystemet på vej, og der er projekter i gang til videreudvikling af systemet.

Inflammation og trombose . Aterotrombotisk karsygdome

Hotel Pejsegården, fredag d. 30. April 2004
Af Anna-Marie Münster

Det var med stor spænding at det 8. Brædstrupsymposium blev åbnet af Hans Kræmmer Nielsen. Årets tema "Inflammation og trombose" vækker vel nok de fleste klinikers interesser, og forventningerne til dagen var store. Udtrykt med Cheflæge Steen Friberg Nielsen's velkomstord så skal deltagerne ved symposiet "forundres og forandres".

Forandringen blev straks taget op af Hans Kræmmer, der frisk agerede formanden for det Kardiovaskulære Forskningscenter, Kristian Thygesen. Thygesen var i Cannes, men havde sendt sit bidrag, hvori han blandt andet understregede: "at viden er forbundet med storhed, men storhed skal vedligeholdes", og at Brædstrupsymposiet netop er et middel, der med høj kvalitet søger at løfte den faglige kompetence. Disse ord blev, nærmest symbolsk, afløst af professor, dr.med. Ole Albrechtsen's fremragende gennemgang af de sidste 50 års vigtigste fremskridt inden for behandling og forståelse for trombosens ætiologi. Det er imponerende at tænke på de mange banebrydende opdagelser datidens forskere såsom Astrup, Dam, Fischer, Permin, MacFarlane, Piling og Owren gjorde på så kort tid, og med så forholdsvis beskedne metodologier tilgængelig.

Albrechtsen påpegede, at nutidens krav til den kliniske forskning er store. På trods af dette er forskningsintensiteten stor og mængden af ny information enorm. Dette sammen med kompleksiteten i problemstillingerne medfører en fare for insufficient behandling, måske endda fejlbehandling, og netop derfor er hæmostasecentre til stor gavn for andre kolleger og dermed patientbehandlingen.

Overlæge, professor, dr.med Jørgen Jespersen fulgte de historiske aspekter op med fokus på den inflammatoriske proces og det patofysiologiske link mellem de inflammatoriske og trombotiske processer. Jespersen fastslog blandt andet, at det er en misforståelse at inflammation per se er afgørende for udvikling af atherosclerose. Det akutte inflammatoriske respons er "a desired

process of survival" og en forudsætning for remodelering og heling. Professor, dr.med. Erling Falk, som fortsatte med en detaljeret gennemgang af det inflammatoriske og patofysiologiske spor, konstaterede at inflammation er vigtig som patofysiologisk factor, men at macrolid behandlingen af både stabil og ustabil angina pectoris har været uden klinisk effekt. Falk konkluderede, at det der var farligt ved åreforkalkningen, var destabiliseringen af det atherosclerotiske plaque. I det ustabile plaque ses mere inflammation end i det stabile plaque. Kan man undgå destabiliseringen, har man måske en del af løsningen. Tidligere var vaccination mod atherosclerose måske mere fiction end science, men nu er det science og flere laboratorier arbejder med denne tilgangsvinkel. Falk omtalte også problemstillingerne omkring brug af selvstændige faktorer som prædikator for iskæmisk hjertesygdom. Tidligere har blandt andet C-reaktiv protein (CRP) været betragtet som prædikator for iskæmisk hjertesygdom. Nylige studier har til dels tilbagevist dette. Formanden for DSTH, overlæge Jørn Dalsgaard, fortsatte i fin stil og beskrev "the vicious cycle" som pågår under det systemiske inflammatoriske respons. Dalsgaard beskrev: At aktiveringen af monocytter ved sepsis spiller en væsentlig rolle for sammenspillet og aktiveringsgraden af endotelcellerne og koagulationssystemet; At de dominerende microcirkulatoriske protrombotiske mekanismer ved sepsis primært skyldes en nedregulering af naturlige antikoagulantia; og at det netop eksperimentelt er vist at tilførelsen af naturligt forekommende antikoagulantia har været klinisk effektfulde.

Herefter tog tre unge forskere ordet. Stud. med Martin Gottliebsen fortalte om et pilotstudie, som skal forsøge at beskrive de hæmostatiske ændringer og den inflammatoriske påvirkning, der pågår i lungerne under kardiopulmonal bypass. Reservelæge, ph.d. studerende Jonas Sjøland fortalte os at lokal applikation af heparin i peritoneum hos patienter i peritonealdialyse kan reducere den systemiske

inflammation. Reservelæge, ph.d. Charlotte Weile, fortalte om nogle af delresultaterne fra sit ph.d. arbejde. Weile beskrev meget overbevisende, hvor vigtigt det er at forsøge at belyse patofysiologi ved hjælp af dyreforsøgs modeller. Viden er vigtig, og viden om at apoE-mangel-musen ikke er en god dyremodel for studier indenfor aterotrombosen er uhyre værdifuld.

Ledende overlæge, dr.med. Steen Stender talte om plaquestabilisering ved aterotrombotisk karsygdom. Stender forsøgte fra start at overbevise os om at "Slik" (norsk=sådan) starter åreforkalkningen". Der er dog evidens for, at en reduktion i LDL er en vigtig faktor i plaquestabiliseringen. Statinstudier har rejst spørgsmålet om statiner har en direkte antiinflammatorisk effekt på karvæggen, men konfirmatoriske studier for dette mangler stadig. Stender talte også om den såkaldte "hormonbombe", og det faktum at østrogenbehandlingen reducerer LDL-cholesterolkoncentrationen i plasma og har en anti-atherogen virkning på den intakte karvæg. Interventionsstudier har dog ikke kunnet påvise den ønskede positive kliniske effekt af østrogen på karvæggen. Stender konkluderede, at det kunne se ud som om, den gavnlige virkning af østrogen kan ophæves af modsat rettede virkninger på andre processer i karvæggen. Eller, som det også fremgik af diskussionen, at der måske er tale om en aldersdifferentieret effekt således at østrogen virker anti-atherogent på normale endotelceller, mens virkningen på de syge endotelceller er modsatrettet. Jens Refsgaard, 1. reservelæge, ph.d., gennemgik meget levende og entusiastisk nogle af de mange nye antitrombotika som er under afprøvning og på vej ud i den kliniske hverdag. Mange spændende tiltag er undervejs, så på trods af Refsgaards meget dækkende indlæg, skulle der være stof nok til næste års symposium også.

Forfriskende var det også ikke kun at høre om endnu et par procents relativ risiko reduktion ved addition af drug X til A. Overlæge, dr.med. Mogens Lytken Larsen

fremlagde klart og tydeligt, at evidensgrundlaget for den non- farmakologiske intervention er solidt, og at det i høj grad nytter at intervenere multidisciplinært med rygeophør, kostomlægning, og fysisk træning. Det er selvfølgelig nemmere at iværksætte multipharmacia end at engagere sig i et patientnært rehabiliteringsforløb, men er det godt nok?

Liselotte Ebbesen, 1. Reservelæge, ph.d., gjorde rede for de mulige patofysiologiske sammenhænge mellem hyperhomocysteinæmi og trombose. I Ebbesens ph.d. afhandling viser hun i dyreeksperimentelle studier at fuldblodskoagulation er ændret i trombogen retning ved hyperhomocysteinæmi, og at disse hyperhomocystein inducerede ændringer kan reverteres ved behandling med folinsyreholdig diæt. Disse dyreeksperimentelle fund underbygges af en nyere metaanalyse som viser en reduktion i risiko for iskæmisk hjertesygdom, venøs trombose og stroke ved reduktion af plasma homocystein. Ebbesen understregede til sidst, at man bør overveje at behandle risikopatienter med hyperhomocysteinæmi, idet behandlingen med folinsyre er nem, billig og bivirkningsfri.

Kræmmer rundede af på Valborg Aften i Brædstrup efter endnu et vellykket Brædstrupsymposium. Til Kræmmer's spørgsmål og forundring over hvor regnbuen ender, er der kun et svar: Regnbuen endte på denne Valborg aften i Brædstrup!



Monitorering af behandling med lavmolekylært heparin (LMWH)

Af Søren Risom Kristensen

I ISTH's blad "Journal of Thrombosis and Haemostasis" er der et tilbagevendende indslag, hvor et problem belyses af to forfattere, én for og én imod. Disse er meget interessante, da man får sagen belyst mere alsidigt, end når én person laver en oversigtsartikel. Ofte er indholdet i de to artikler dog langt fra særligt modsætningsfyldte, snarere med lidt forskellig vægt på forskellige forhold sådan som god videnskabelig diskussion ofte er. Således også for nylig om behov for monitorering af behandling med LMWH med laboratorieanalyse, hvor Harenberg på den ene side og Bounameaux og de Moerloose på den anden side begge når frem til, at det ikke skal gøres generelt, dvs i langt de fleste behandlingsforløb, men kan anvendes i udvalgte situationer.

Monitorering af LMWH udføres hyppigst med analysen "anti-Xa". Princippet i denne analyse bygger på, at heparin sammen med antitrombin (AT) inaktiverer faktor Xa (FXa) aktiviteten, som kan kvantiteres. Enzymet FXa vil i assayet kløve et tilsat stof, hvor en frisat komponent ændrer absorption, hvilket kan følges på et spektrofotometer. Jo mere heparin der er i prøven, jo mere vil aktiviteten af FXa hæmmes, hvorfor analysen kort kaldes "anti-Xa". Selv om analysen således kan kvantitere koncentrationen af LMWH, siger det ikke nødvendigvis noget om den samlede antikoagulationsaktivitet i prøven. Heparin hæmmer sammen med AT også andre faktorer især trombin (FIIa), og "anti-IIa" aktiviteten er noget forskellig for de forskellige typer LMWH, dvs. at med samme anti-Xa aktivitet vil der være betydelig forskel på anti-IIa aktiviteten. Ligeledes medbestemmer man ikke LMWH, som er bundet i og omkring blodbanen, og måling af aktiviteten er meget forskellig i timerne efter subkutan indgift med maksimum 3-4 timer efter injektion. Sædvanligvis måles maksimalkoncentration 3-4 (5) timer efter indgift, som synes bedst korreleret med effekt og blødning, men i virkeligheden er sammenhængen ikke overbevisende. Ved mistanke for akkumulering kan evt. måles lige før næste injektion. Der findes ingen velbestemte terapeutiske områder for behandling med LMWH, hvor man måske også burde skelne mellem de forskellige præparater. Angivne referenceområder for maksimalkoncentration ligger på 0,5-1,1 IU/ml ved dosering to gange daglig og 0,8-1,6 IU/ml ved dosering én gang daglig. Det er altså ikke nogen speciel god eller specifik test, men det er dog en måde til at kunne vurdere doseringen. Det ufraktionerede heparin (UH) kunne monitoreres med APTT; det er her især anti-IIa aktiviteten, der slår igenem, og derfor er denne analyse uegnet til monitorering af LMWH med den væsentligt lavere anti-IIa aktivitet. APTT forlænges i en vis udstrækning, forskelligt for de forskellige typer LMWH, men noget mindre end for UH med samme anti-Xa aktivitet. Derfor anvendes APTT ikke ved LMWH.

På grund af bedre biotilgængelighed og mindre binding til proteiner og celleoverflader er den terapeutiske effekt langt mere forudsigelig for LMWH end for UH. I alle de store kliniske undersøgelser af effekten af LMWH i forbindelse med DVT og angina pectoris etc. har man ikke anvendt monitorering. Dette er gjort i enkelte, mindre studier, og det ser ikke ud til, at det bedrer behandlingseffekten eller at man nedsætter bivirkninger, hvis man monitorerer. Ved den store del af de patienter vi behandler med LMWH skal man derfor ikke monitorere behandlingen. Men i visse situationer kan det være hensigtsmæssigt at supplere med kvantitering af LMWH:

Stærkt under- og overvægtige. Dosis er beregnet efter vægt, hovedsagelig til personer mellem ca. 50 og 100 kg. Kommer man væsentligt uden for disse områder, kan det være hensigtsmæssigt at supplere med anti-Xa til vurdering af dosis.

Pædiatriske patienter. Dosering til børn er vanskelig, ikke mindst da ingen af os får den helt store erfaring i denne gruppe. Der findes nu rekommandationer, hvor nyfødte skal have lidt større dosering pr kg end voksne og større børn, men kontrol med anti-Xa aktivitet vil ofte være anbefalelsesværdig.

Gravide. Der findes ingen sikker evidens for dosering til gravide, og koagulationsforhold ændrer sig i forløbet af en graviditet. I dag vil de færreste dog måle anti-Xa på alle gravide, da de fleste kan behandles efter rekommandationer. Der findes heller ingen "hård evidens" for indikation for måling, men hos enkelte "vanskelige" patienter vil mange supplere med "anti-Xa".

Nyreinsufficiens. Da udskillelse er væsentligst renal, er der risiko for overdosering hos denne patientgruppe. I praksis synes problemet mindre end man umiddelbart kunne frygte, men der er desværre få og utilstrækkelige farmakokinetiske studier. I længere behandlingsperioder vil man ofte sikre sig med måling af anti-Xa aktiviteten.

Endelig kan anti-Xa evt. anvendes i forbindelse med blødning og ved mulig overdosering.

Måling af anti-Xa kan således være hensigtsmæssig i udvalgte, relativt sjældne tilfælde; men i den store del af behandlingerne vil det ikke være relevant. Hyppighed af måling må bero på en pragmatisk overvejelse i det enkelte tilfælde, men det vil sædvanligvis kun være ret få gange i alt, hyppigst inden for den første uges tid af behandlingen herefter med større mellemrum.

Referencer:

1. Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? Yes. J Thromb Haemost 2004; 2: 547-50.
2. Bounameaux H, de Moerloose P. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? No. J Thromb Haemost 2004; 2: 551-4.

Brug af Fondaparinux som tromboseprofylakse ved ortopædkirurgiske lidelser

Birgitte Ziegler, kursusreservelæge, Klinisk Farmakologisk Center, Århus Universitetshospital
Lars Peter Nielsen, Overlæge, Klinisk Farmakologisk Center, Århus Universitetshospital

Baggrund

Venøse tromboser er en hyppig og potentielt livstruende komplikation til større operative indgreb og kan derudover give anledning til kroniske følgetilstande som pulmonal hypertension og posttrombotisk syndrom. Medicinsk tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin (LMH) er en etableret og veldokumenteret behandling i forbindelse med bl.a. ortopædkirurgiske indgreb (1), og i DK bruges i øjeblikket overvejende dalteparin (Fragmin®) eller enoxaparin (Klexane®), men Fondaparinux (Arixtra®) er for nyligt indregistreret som tromboseprofylakse ved større ortopædkirurgiske indgreb på underekstremiteterne.

Der er en risiko for at udvikle venøs trombose på trods af medicinsk tromboseprofylakse med LMH. En nylig metaanalyse på 13.000 patienter, der gennemgik en hofte- eller knæalloplastik og som fik enten LMH eller warfarin i 7-10 dage, fandtes der 3 måneder postoperativt en incidens på 3,2% for symptomatisk, non-fatal venøs tromboemboli (VTE), på 0,1% for fatal lungeemboli (LE) og på over 30% for både symptomatisk og asymptomatisk VTE (2).

Farmakologi

LMH er dannet ved at spalte og efterfølgende fraktionere ufraktioneret heparin (UFH). Der er forskelle mellem de enkelte LMH-præparater både i molekylvægt og anti-Xa og anti-IIa effekt. De

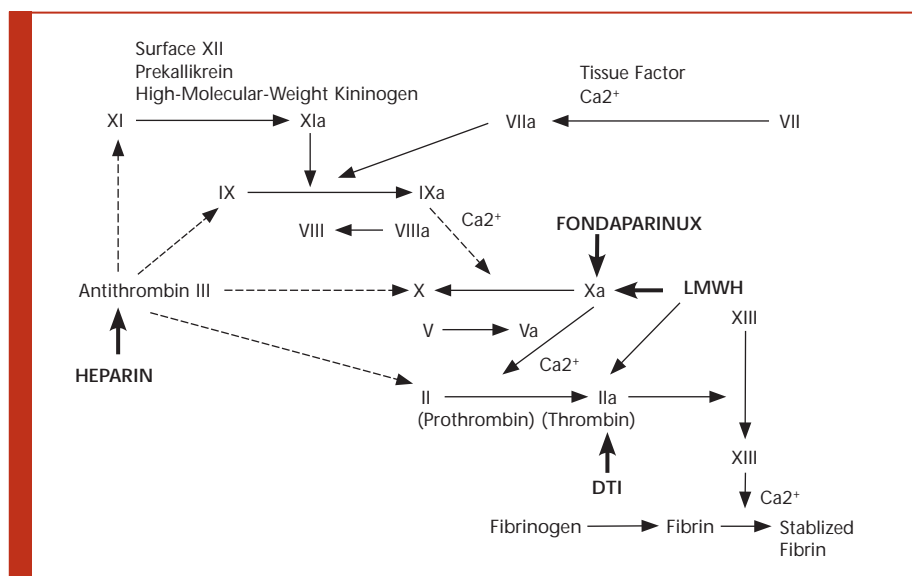
binder sig til antitrombin, som neutraliserer både Xa og IIa i koagulationskaskaden (se figur 1) og har en biotilgængelighed på ca 90% efter subcutan injektion og en halveringstid på 3-5 timer. De binder sig endvidere til trombocytter, pladefaktor 4 og kan hæmme metabolismen af osteoblaster, hvorfor langtidsbehandling kan give osteoporose. Det udskilles renalt og dosisreduktion anbefales ved nyreinsufficiens.

Fondaparinux er et syntetisk pentasaccharid, der hæmmer indirekte og specifikt faktor Xa via binding til antitrombin. Det er en kopi af heparins pentasaccharidsekvens, der bindes kraftigt til antitrombin. Det påvirker ikke faktor IIa og bindes ikke til hverken pladefaktor 4 eller trombocytter. Det har en halveringstid på 17 timer og en biotilgængelighed på 100% efter subcutan injektion. Det metaboliseres ikke og udskilles i urinen. Dosis skal som ved LMH nedsættes ved betydelig nedsat nyrefunktion.

Fragmin gives overvejende præoperativt, da det blev testet sådan i studierne, hvorimod Klexane både kan gives præ- og postoperativt. En metaanalyse fra 2002 viste ingen signifikant effekt eller signifikant øget blødningsrisiko ved de to regimer (3). Fondaparinux gives 6-8 timer postoperativt.

Der er enkelte farmakologiske forskelle i de tre slags lægemidler og de vigtigste ses i tabel 1.

Figur 1: Angrebepunkter i koagulationskaskaden for UFH, LMH og fondaparinux bundet til antitrombin.



	UFH	LMH	Fondaparinux
Anti-Xa/IIa	1:1	1:2 – 1:4	Ren anti-Xa
Halveringstid (t)	0,5 – 2 (dosisafh)	3-5	16-20
Biotilgængelighed s.c.	Ca 20%	90%	100%
Molekylvægt	3.000-30.000	3.500-6.000	2.000
Dosis (behandling)	APTT-baseret	Vægtbaseret	Samme dosis til alle
Dosis (profylakse)	5.000 IE x 2 s.c.	5.000 IE/40 mg s.c. x 1#	2,5 mg s.c. x 1
Risiko for HIT	↑↑	(↑) ##	Aldrig set
Risiko for osteoporose	↑↑	(↑) ##	Aldrig set

Tabel 1: Forskelle mellem UFH, LMH og Fondaparinux. # Dalteparin 5.000 IE og Enoxaparin 40 mg. ## meget sjældent ved profylaksedoser og relateret til behandlingsvarighed. HIT: heparininduceret trombocytopeni.

Både for LMH og for pentasaccharider gælder, at behandlingerne generelt ikke skal monitoreres. Såfremt det skønnes relevant at måle den antikoagulerende effekt kan analysen anti-faktor Xa bruges ved begge, men målemetoden skal kalibreres med fondaparinux, såfremt denne blev givet. Hverken APTT eller INR kan bruges som monitorering af behandlingen.

M.h.t. antidot, så kan protaminsulfat neutralisere UFH, men har kun en inkomplet virkning ved overdosering/forgiftning med LMH og ikke ved terapeutiske doser. Protaminsulfat har ingen effekt ved Fondaparinux. Der findes ikke en specifik antidot til hverken LMH eller Fondaparinux, men frisk frosset plasma og blodtransfusioner kan bruges som symptomatisk behandling. Såfremt, der er tale om livstruende blødning, kan Novoseven anvendes. En antidot til pentasaccharider er undervejs, men endnu ikke markedsført.

Der er ingen forskel i interaktioner med eller kontraindikationer for LMH og fondaparinux. Risikoen for at udvikle let trombocytopeni er den samme for Fondaparinux som for LMH, hvorimod risikoen for den svære heparin-inducerede trombocytopeni (HIT-2) er lavere for fondaparinux.

Denne bivirkning er hidtil ikke set i nogen af studierne, og in vitro studier viser, at HIT-antistoffer ikke krydsreagerer med Fondaparinux men med både UFH og LMH (4).

Der er data, der tyder på, at Fondaparinux i modsætning til UFH og LMH ikke hæmmer metabolismen i osteoblaster og derfor ikke i samme grad må forventes at give osteoporose (5).

Evidens

Hvad angår tromboseprofylakse ved ortopædkirurgi er Fondaparinux sammenlignet med enoxaparin i 4 studier, der igen er samlet i en metaanalyse (se mappen fra Sanofi for referencer på de 5 artikler). De 4 studier er alle randomiserede, dobbelt-blindt med samme effektmål (flebografiverificeret venetrombose samt verificeret symptomatisk VTE) og sikkerhedsmål (blødning). Fondaparinux blev givet 4-8 timer postoperativt og det blev sammenlignet med enoxaparin givet enten præ- eller postoperativt. Behandlingen blev givet i 5-9 dage og der blev foretaget flebografi mellem dag 5-11, men efter ophør med studiemedicinen. Der var et follow-up besøg ved dag 35-49 postoperativt. Patien-

Studie, antal patienter	% VTE Fonda	% VTE Enox	Abs RR %	RRR %	NNT
Hoftefraktur no: 1711	8,3	19,1	10,8	56,4	9
Hoftealloplastik no: 2275	6,1	8,3	2,2	26,3	45
Hoftealloplastik no: 2309	4,1	9,2	5,1	55,9	19,6
Knæalloplastik no: 1049	12,5	27,8	15,3	55,2	6,5
Total no: 7344	6,8	13,7	6,9	50,4	14,5

Tabel 2. Samlede resultater for de 4 studier og metaanalysen hvad angår effektmål.

Abs RR: absolut risikoreduktion. RRR: relativ risikoreduktion. NNT: number needed to treat

* 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 adenosinfosfat (ADP) til dets trombocytreceptor. **ATC kode:** B01A. **Indikation:** Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos: 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 koronarsyndrom 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 intrakraniell blødning. **Amning. Særlige advarsler og forsigtighedsregler:** Clopidogrel anvendes med forsigtighed til patienter med øget risiko for blødning p.g.a. f.eks. traumer eller andre lægemidler. Samtidig administration af clopidogrel og warfarin anbefales ikke. **Indtagelse** bør seponeres ca. 7 dage før planlagte større operationer. **Graviditet:** Da der ikke foreligger kliniske data fortrækkes det at clopidogrel ikke anvendes under graviditet. **Bivirkninger:** De mest almindelige bivirkninger er dyspepsi, abdominalsmerter, diarré og blødninger. **Dosering:** 75 mg én gang daglig. Hos patienten med akut koronar syndrom uden elevation af ST-segmentet inledes behandlingen med en enkel initial stabiliseringsdosis på 300 mg, herefter 75 mg én gang daglig sammen med ASA 75 – 100 mg. **Priser og pakninger (ESP):** Tabl. 75 mg (511832) 28 stk. blister, kr. 546,80. Tabl. 75 mg (511865) 84 stk. blister, kr. 1.563,50. **Konsultér** venligst den fuldstændige præparatbeskrivelse inden ordination. **Udlevering** B. Tilskud individuelt. April 2004.

terne havde en gennemsnitsalder på 68 år og vejede i gennemsnit 77 kg; 26% havde dog et body mass index på over 30kg/m². Resultaterne for det primære effektmål på dag 11 er samlet i tabel 2. Samlet set reducerer Fondaparinux incidensen af VTE sammenlignet med enoxaparin. Der skal i gennemsnit behandles 14,5 patienter med Fondaparinux for at spare en venetrombose, asymptomatisk eller symptomatisk. Der var også signifikant færre symptomatiske proximale venetromboser i Fondaparinuxgruppen.

Blødningsrisikoen var generelt meget lille i studierne. Der var ingen forskel i fatale eller kritiske blødninger eller i blødninger, der førte til reoperation. Der fandtes en lille, øget risiko for mindre blødninger, som imidlertid kunne relateres til for tidlig administration af Fondaparinux. Såfremt Fondaparinux blev givet 6-8 timer postoperativt var denne risiko ikke til stede og den tromboseprofylaktiske effekt uforandret (6).

Økonomi

Der er lavet en dansk cost-benefitanalyse ved Syddansk Universitet i september 2003, der er baseret på en population af 10.000 patienter, der gennemgår større ortopædkirurgiske indgreb i hoften eller knæ. Hovedresultatet viste, at Fondaparinux ville spare 130 tilfælde af symptomatisk dyb venetrombose og 71 tilfælde af lungeemboli hos de 10.000 patienter, hvilket betød en besparelse på ca 600 DKK pr opereret patient. Denne besparelse fandtes allerede under det primære indlæggelsesforløb, men blev større efter 30 og 90 dage og efter 1 og 5 år. Priserne på lægemidlerne i analysen er listepreiser, dvs 89 DKK/dosis Fondaparinux og 31 DKK/dosis Enoxaparin.

Der er lavet lignende analyser for USA, UK og Sverige, der ligeledes viser en besparelse. Generelt er analyserne stabile, men sensitivitetsanalyser har vist, at validiteten af risikoreduktionen ved Fondaparinux er vigtig. I studierne er der brugt flebografi til påvisning af tromboser, og dette er den mest valide undersøgelse, der er til rådighed på nuværende tidspunkt. Et fald i prisen pr dosis Enoxaparin ville ikke have væsentlig indflydelse på analyseresultatet. 

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 anti-trombin. **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**

Diskussion

Crusvenetromboser er mere hyppigt forekommende end proximale tromboser og progredierer i 10 – 15% af tilfældene til proximale tromboser, men det tager ofte 1-2 uger til tromben bliver så stor, at den giver symptomer enten fra benet eller pga embolisering til lunger (7). I disse studier fik alle lavet flebografi 5-11 dage postoperativt, hvorfor nogle patienter fik diagnosticeret deres venetrombose, før den gav anledning til symptomer. Standardbehandlingen for crusvenetromboser er ikke endeligt afklaret. Nogle vælger regelret antikoagulerende (AK) behandling med marevan eller hepariner, mens andre behandler med NSAID og støttestrømper og foretager en re-scanning efter 10 - 14 dage m.h.p. eventuel progression af tromben. I studierne var det op til den enkelte læge, hvorvidt en patient med en crusvenetrombose skulle have AK-behandling, og data viste, at 6,4% af patienter med påvist trombose i Fondaparinuxgruppen og 11,3% i Enoxaparingruppen fik regelret antikoagulerende behandling. Det er velkendt, at AK-behandling kan forhindre progression af tromber, hvorfor der ses færre proximale tromboser i disse studier end der vil ses i den kliniske hverdag, hvor patienterne ikke får foretaget rutinemæssig flebografi. Da 4,9% flere i Enoxaparingruppen fik AK-behandling efter flebografien, vil det ydermere kunne sløre en bedre effekt på påviste proximale tromboser ved profylakse med Fondaparinux i tidsrummet efter flebografien.

Data viser, at crusvenetromboser kan give anledning til posttrombotisk syndrom omend i mindre omfang end de proximale tromboser (8), samt at de i sjældne tilfælde kan give anledning til lungeemboli.

Venetromboser er omkostningstunge både for patienten og for samfundet.

- En VTE er i 0,1 – 0,5 % af tilfældene dødeligt forløbende.
- For patienten er det belastende at have en blodprop, både mentalt og fysisk.
- Det kræver 3-6 måneders AK-behandling, hvilket er forbundet med hyppige blodprøvetagninger, ambulante kontroller og en betydelig blødningsrisiko.
- Tidligere VTE øger risikoen for en ny VTE med en faktor 3-5
- Senfølger efter venetrombose på underekstremiteterne som posttrombotisk syndrom er oftest en kronisk tilstand med hævelse, uro, eczem, sår dannelse, hvilket igen er dyrt at behandle og belastende for patienten.
- Senfølger efter lungeemboli som kronisk pulmonal hypertension giver åndenød og risiko for hjertesvigt.

VTE er således postoperative komplikationer, der med fordel kan forebygges, da såvel de akutte som længerevarende belastninger og omkostninger er henholdsvis hyppige og kostbare.

Konklusion

Fondaparinux har vist sig at være mere effektivt end enoxaparin til profylakse mod venøse tromboser hos patienter, der gennemgår større hofte- og knæoperationer, uden at risikoen for betydende blødningskomplikationer øges. Dosis er 2,5 mg subcutant en gang dagligt med første dosis givet 6-8 timer postoperativt. Cost-benefit analyser har vist en besparelse ved brug af Fondaparinux i forhold til enoxaparin.

Litteratur:

1. Venøs tromboseprofylakse. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase, Dansk Selskab for Intern Medicin, Dansk Ortopædkirurgisk Selskab, Dansk Kirurgisk Selskab. Klaringsrapport nr 3. Ugeskrift for Læger 2000.
2. Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ, Willan AR, Crowther MA. Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. Arch Intern Med. 2002 Jul 8;162(13):1465-71.
3. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Buller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? Arch Intern Med. 2002 Jul 8;162(13):1451-6. Review
4. Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, Kelton JG. Comparison and heparin-induced thrombocytopenia antibody (HIT-ab) generation and in vitro cross-reactivity after elective hip or knee replacement surgery in patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. Abstract, ASH December 2003.
5. Matziolis G, Perka C, Disch A, Zippel H. Unlike heparins, fondaparinux does not adversely affect the metabolism of cultured human osteoblasts. Abstract ASH December 2003.
6. Gallus AS, Coghlan DW. Heparin Pentasaccharide. Current opinion in Hematology 2002;9:422-429.
7. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. Arch Intern Med. 1998 Jul 27;158(14):1525-31
8. Saarinen JP, Domonyi K, Zeitlin R, Salenius JP Postthrombotic syndrome after isolated calf deep venous thrombosis: the role of popliteal reflux. J Vasc Surg. 2002 Nov;36(5):959-64.