

Langtidsprofylakse efter venøs tromboembolisk sygdom

Jens Peter Gøtze, Lennart J. Friis-Hansen, Sixtus Thorsen & Jens F. Rehfeld

Konventionel medicinsk behandling af dyb venøs trombose eller lungeemboli indledes med lavmolekylært heparin efterfulgt af mindst tre måneders antikoagulansbehandling med en peroral vitamin-K-antagonist (warfarin) med en International Normalized Ratio (INR)-værdi på mellem 2,0 og 3,0. Det er veldokumenteret, at denne behandling medfører en betydelig reduktion i risikoen for recidiv, så længe behandlingen varer [1, 2]. Det er dog også veldokumenteret, at mange af patienterne vil få nye tromboemboliske tilfælde efter ophør med antikoagulansbehandling [3]. Den væsentligste bivirkning af warfarin er blødning, hvor incidensen af alvorlige blødninger er 3-4% pr. år. Forebyggelse af tromboembolisk sygdom udgør derfor en terapeutisk udfordring, der skal reducere forekomsten af nye tromboemboliske tilfælde og samtidig minimere risikoen for alvorlige blødningsepisoder.

I et nyt studie af *Ridker et al* har man forsøgt at omgå dilemmaet ved at undersøge virkningen af langtidsprofylakse med en lav dosis warfarin [4]. I et randomiseret, dobbeltblindt og placebokontrolleret design undersøgte de virkningen af en profylaktisk behandling med lavdosis warfarin svarende til et terapeutisk niveau af INR på mellem 1,5 og 2. Alle patienter havde forinden haft et dokumenteret tilfælde af enten dyb venøs trombose eller lungeemboli og havde gennemført en konventionel behandling med peroral antikoagulation i 3-12 måneder (INR-værdi på mellem 2 og 3). Patienterne blev umiddelbart herefter randomiseret til enten at modtage lavdosis warfarin eller placebo. Studiets endepunkter var: 1) nyt tilfælde af dokumenteret venøs trombose eller lungeemboli, 2) alvorlig blødning defineret som en blødning, der førte til indlæggelse eller blodtransfusion, og 3) død uanset årsag. Studiet var oprindeligt designet til at inkludere 750 patienter, men det blev afbrudt før tid, da behandlingsgruppen og placebogruppen adskilte sig markant i forekomsten af tromboemboliske tilfælde. I alt blev derfor 508 patienter fulgt i gennemsnitligt 2,1 år.

Studiet indeholder flere vigtige fund. Først og fremmest var der færre tromboemboliske tilfælde i gruppen af patienter, der blev behandlet med lavdosis warfarin, end i placebogruppen (2,6 tilfælde pr. 100 personår versus 7,2 tilfælde pr. 100 personår, $p < 0,0001$). I den korte tidsperiode fandt man en risikoreduktion på hele 64% ved lavdosis warfarinbehandling. I modsætning hertil fandt man ingen forskel i alvorlige blødningstilfælde (0,9 tilfælde pr. 100 personår i lavdosis warfarin-gruppen versus 0,4 tilfælde pr. 100 personår i placebogruppen, $p = 0,25$). Der var ingen forskel i dødelighed i de to grupper, om

end der blev rapporteret om flere dødsfald forårsaget af tromboembolisk lungesygdom i placebogruppen. Endelig blev patienterne delt op i en gruppe med genetisk protrombotisk disposition (faktor V Leiden og G20210A protrombin polymorfi) og en gruppe uden en kendt genetisk disposition (resten af patienterne). Der var ingen signifikant forskel i risikoreduktionen mellem grupperne (75% versus 58% reduktion, $p = 0,51$). Det understreger, at den opnåede reduktion i det samlede studie ikke kan tilskrives en selektiv virkning hos patienter med kendt protrombotisk polymorfi.

Studiet af *Ridker et al* kunne med fordel have inkluderet en gruppe patienter, der blev langtidsbehandlet med en konventionel dosis warfarin (INR-værdi på mellem 2 og 3). Det er dog allerede nu rimeligt at drage flere konklusioner. For det første har patienter med tromboembolisk sygdom en øget risiko for nye tromboemboliske tilfælde og tilsyneladende gavn af langtidsbehandling med selv en lav dosis warfarin. For det andet havde patienter med eller uden kendt genetisk disposition samme risikoreduktion. Udredning for protrombotisk polymorfi (faktor V Leiden eller protrombin G20210A) hos disse patienter har derfor ingen terapeutisk konsekvens, hvilket bekræfter resultaterne i tidligere studier [5]. Nu må sammenlignende studier endeligt afgøre, hvilket terapeutisk niveau for langtidsbehandling med warfarin, der vil vise sig at være optimalt. Et sådant *head-to-head*-studie er heldigvis undervejs [6]. Indtil det er afklaret, bør warfarinbehandling til en INR-værdi på mellem 2 og 3 fastholdes, og lavdosisbehandling bør forbeholdes individer med øget blødningsrisiko. Ydermere bør en eventuel langtidsprofylaktisk warfarinbehandling inkludere en individualiseret risikovurdering, hvor konsekvensen for recidiv (fatal lungeemboli, posttrombotisk syndrom) og blødning opvejes mod hinanden.

Et vigtigt forhold er dog igen slået fast [4]: Patienter med idiopatisk venøs tromboembolisk sygdom er bedst tjent med længerevarende profylaktisk behandling med warfarin. Og i små doser er risikoen for alvorlige blødninger ikke øget.

H:S Rigshospitalet, Klinisk Biokemisk Afdeling.

Litteratur

- Schulman S, Granqvist S, Holmström M et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;336:393-8.
- Keaton C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | MØDEREFERAT

3. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
4. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E et al. Long-term, low intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.
5. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999;341:801-6.
6. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs M et al. Low-intensity (INR 1.5-1.9) versus conventional-intensity (INR 2.0-3.0) anticoagulation for extended treatment of unprovoked VTE: a randomized double blind trial. *Blood* 2002;100:150a.

> Mødereferat

2nd Annual Conference on Capsule Endoscopy*Berlin, 23.-25. marts 2003*

Konferencen var arrangeret af Given Imaging Ltd. Ca. 250 delegerede fra hele verden deltog. Under forelæsninger og posterworkshopper blev emner om kapselendoskopi (KE) og metodens kliniske formåen belyst og debatteret.

Med KE har man fået en helt ny modalitet til at kunne erkende tyndtarmen visuelt. Der har indtil videre kun været få rapporter om metodens diagnostiske og terapeutiske konsekvenser. Adskillige arbejder blev præsenteret for at belyse metodens anvendelighed.

Inflammatoriske tarmsygdomme

P. Legani (USA) præsenterede data fra et retrospektivt studie, hvor KE havde 100% negativ prædiktiv værdi ved eksklusionen af diagnosen mb. Crohn i tyndtarmen. *S. Schreiber* (Tyskland) fremlagde data, der viste, at den positive prædiktive værdi for KE er dobbelt så stor (80%) som for tyndtarmspasage (TP) ved mb. Crohn. *P. Bloom* (USA) og *E. Dubcenca* (Canada) gennemgik begge data fra studier, der viste, at KE er bedre end TP og retrograd ileoskopi i diagnosticering af mb. Crohn i tyndtarmen.

Okkult blødning

Både *H. Nietsch* (USA) og *R.M. Lim* (USA) konkluderede, at KE er en mere sensitiv metode end fiberenteroskopi til at påvise blødningskilder hos patienter med okkult gastrointestinal blødning. *D. Hartmann* (Tyskland) viste, at KE var lige så præcis som peroperativ enteroskopi til påvisning af blødningskilder.

Neoplasier

M. Mascarenhas (Portugal) præsenterede en retrospektiv analyse af 240 KE'er med fokus på neoplasier. Med seks sygehistorier demonstrerede hun metodens fortræffelighed til at diagnosticere forskellige typer af tyndtarmstumorer.

Mucosalesioner og mucosaopheling

W.A. Qureshi (USA) påviste fire gange så mange *non-steroid antiinflammatoric drugs* (NSAID)-inducerede ulcerationer/ero-

sioner hos NSAID-brugere vha. KE, som man i et tidligere obduktionsstudie havde påvist. *R. Wolff* (USA) viste, at NSAID-induceret tyndtarmsbeskadigelse let kan detekteres vha. KE. *S. Adler* (Israel) påpegede metodens anvendelighed til monitorering af det terapeutiske respons hos patienter med tyndtarmsinflammation.

Komplikationer

Flere præsenterede sygehistorier, hvor kapslen havde sat sig fast og resulteret i tyndtarmsileus, selv om forudgående TP havde været upåfaldende. *H. Manten* (USA) understregede dog sjældenheden af kirurgisk intervention (0,75%) i forbindelse med KE. Given Imaging Ltd. præsenterede en såkaldt M2A Patency Capsule, der har en røntgenfast komponent og opløses efter 100 timer. Ved brug af denne kapsel vil man kunne finde strikturer og ekskludere KE som diagnostisk modalitet.

Mødet viste, at KE er kommet for at blive. Specielt ved undersøgelse inden for okkult blødning og inflammatoriske tyndtarmsygdomme synes metoden at have berettigelse. Flere undersøgelser er dog nødvendige for at fastslå metodens anvendelighed og placering blandt andre diagnostiske modaliteter inden for en lang række tyndtarmslidelser.

Bispebjerg

*Filip Krag Knop & Mark Berner Hansen***Summary of contents**

-
- 2879 Posttraumatic syringomyelia.
Ole Amtoft Nielsen, Fin Biering-Sørensen & Claus Mosdal
-
- 2882 Follow-up examination of Danish stainless steel welders previously examined.
Lisbeth Ehlert Knudsen & Herman Burr
-
- 2887 The prevalence of diabetes in Denmark.
Thomas B. Drivsholm, Kirsten Frederiksen, Niels de Fine Olivarius, Bettina Ødegaard & Jette Kolding Kristensen
-
- 2891 Blockade of endothelin receptors with bosentan – a new principle of treatment in pulmonary arterial hypertension.
Jens Erik Nielsen-Kudsk
-
- 2894 Uterine rupture during second trimester abortion associated with misoprostol.
Anette Lykke Petri