En forankring af KBU-læger med tilknytning til et enkelt specialeteam i FAM vil formentlig ud over træning i akutte kompetencer give KBU-lægerne mulighed for at få en efterspurgt træning i håndtering af hele patientforløbet. Specialetilknytning kan således sikre, at KBU-læger oplever et veldefineret fagligt tilhørsforhold med entydigt supervisionsansvar.

Denne artikel er baseret på et lille datamateriale om træning i FAM, og derfor skal resultaterne blot betragtes som de første KBU-lægers erfaringer og tilbagemeldinger. Der er ligeledes tale om erfaringer fra helt nyetablerede afdelinger, som skal have tid til finde deres struktur og organisation, også hvad uddannelse af læger angår.

KONKLUSION

KBU-lægernes evaluering af deres seks måneders ophold i FAM adskiller sig ikke fra evalueringerne af de øvrige uddannelsesafdelinger.

FAM har potentiale til god træning af KBU-læger. KBU-lægerne efterspørger en bred kompetencetræning med særligt fokus på internmedicinske kompetencer. Såfremt uddannelsespotentialet skal udnyttes fuldt ud, skal uddannelsesorganisationen og ansvarsfordelingen være på plads og være entydig.

Det er vigtigt at følge udviklingen tæt og løbende vurdere, hvordan den lægelige videreuddannelse bedst integreres i FAM. Ved nybyggeri og reorganisation af FAM foreslås uddannelsesfaciliteter og lokaler i FAM medtænkt.

Arbejdstilrettelæggelsen skal være fastlagt i strukturerede rammer, f.eks. i specialetilknytning, således at det er entydigt for de uddannelsessøgende læger, hvor de har deres funktion, når de møder på arbejde.

Det er vigtigt fortsat at evaluere uddannelsen i FAM med henblik på erfaringsudveksling mellem velfungerende uddannelsesinitiativer.

KORRESPONDANCE: *Niels Kristian Kjær,* Lindevej 12, 6400 Sønderborg. E-mail: niels.kjaer@dadlnet.dk

ANTAGET: 17. november 2010
FØRST PÅ NETTET: 21. marts 2011
INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Graversen HP, Greve J. Beskrivelse af referencemodellen FAME (fælles akut modtageenhed). Region Midtjylland: Sundhedsstaben, 2008.
2. Styrket akutberedskab – planlægningsgrundlag for det regionale sundhedsvæsen. København: Sundhedsstyrelsen, 2007.
3. Integration af den lægelige videreuddannelse i de fælles akutmodtagelser i Region Syddanmark. Videreuddannelsesregion Syd: Det Regionale Råd for Lægers Videreuddannelse, 2010.
4. Ringsted CV, Pallisgaard J, Falck G. Lægers kliniske færdigheder efter afsluttet turnusuddannelse. Ugeskr Læger 2002;164:3211-3.
5. Sundhedsstyrelsens målbeskrivelse for klinisk basisuddannelse. København: Sundhedsstyrelsen, 2008.
6. Kjær N, Kodal T, Qvesel D. An evaluation of the 18 and 12 month postgraduate basic training programme in Denmark. Dan Med Bul 2010;57(8):A4167.
7. Aspegren K, Bastholt L, Bested KM et al. Validation of the PHEEM instrument in a Danish hospital setting. Med Teach 2007;29:498-500.

Statiner kan måske reducere risikoen for venøs tromboemboli

Anne Pernille Toft-Petersen[1], Reimar Wernich Thomsen[2], Erik Berg Schmidt[1] & Torben Bjerregaard Larsen[1]

OVERSIGTSARTIKEL

1) Kardiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, og
2) Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

RESUME

I flere studier har man rapporteret om gunstige effekter af statiner på risikoen for venøs tromboemboli (VTE). Her gennemgås den eksisterende litteratur om anvendelse af statiner til forebyggelse og behandling af VTE. Gennemgangen inkluderer en metaanalyse, et randomiseret, kontrolleret studie, fire kohortestudier og otte case-kontrol-studier. Gennemgangen understøtter formodningen om en risikoreducerende effekt af statiner på VTE, men der er tale om heterogene studier, hvilket giver risiko for ukontrolleret konfundering. Der er behov for klinisk randomiserede undersøgelser af statiner som VTE-profylakse.

Dyb venøs trombose (DVT) og lungeemboli (LE), samlet betegnet venøs tromboemboli (VTE), er hyppige sygdomme i Skandinavien. I nordiske opgørelser anslås den årlige incidens til at være ca. 1,5 pr. 1.000 [1]. Det kliniske spektrum af VTE er bredt og spænder fra asymptomatisk DVT til alvorlig LE med pludselig uventet død [2]. Forebyggelse og behandling af VTE tager derfor udgangspunkt i at reducere antallet af dødsfald, der er forårsaget af lungeemboli, at reducere risikoen for pulmonale følgesygdomme, herunder pulmonal hypertension, at reducere udviklingen af posttrombotisk syndrom og endelig at reducere antallet af tromboserecidiver. Farmakologisk langtidsprofylakse sker primært med K-vitamin-antagonister, der dog er forbundet med store ulemper i form af hyppig kontrol og risiko for blødning. Inden for de senere år har der været observeret gunstige effekter af lipidsænkende midler på VTE-risiko [3], hvilket

umiddelbart er overraskende, eftersom aterosklerose ikke synes at indgå i patogenesen ved VTE.

Hydroxymethylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA)-reduktase-inhibitorer (i daglig tale kaldet statiner) hæmmer den endogene dannelse af kolesterol, primært i leveren, og øger antallet af lavdensitetslipoprotein (LDL)-receptorer på leverceller, hvorved plasmas indhold af det stærkt aterogene LDL-kolesterol sænkes [4]. Statiner er i kliniske studier vist at kunne reducere kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos såvel patienter med kendt hjerte-kar-sygdom som hos hjerteraske [5-7]. Statiners effekt ved arteriel sygdom tilskrives primært sænkning af LDL-kolesterol (og i mindre omfang andre gunstige effekter på lipidprofilen) og en deraf følgende hæmning på udvikling af aterosklerose.

Formålet med denne artikel er at gennemgå den eksisterende litteratur, hvor man har rapporteret om anvendelse af statiner til forebyggelse af og recidivprofylakse mod VTE.

MATERIALE OG METODER

Der blev foretaget en søgning i PubMed med søgeordene: *hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, anticholesteremic agents, statins* eller *antilipemic agents* i kombination med *venous thromboembolism, venous thrombosis* eller *embolism* både som *medical subject headings* (MeSH)-ord og som fritekstsøgning. På titel og abstrakt blev det vurderet, om artiklen var relevant for emnet og indeholdt originale data. Yderligere blev relevante artikler identificeret ved gennemgang af referencer i nøglepublikationer, og der blev foretaget selektion af relevante artikler. Den sidst opdaterede søgning blev gennemført den 1. oktober 2010. Kun engelsksprogede artikler blev inkluderet.

RESULTATER

Ved databasesøgningen fandtes 203 artikler, hvoraf 151 forelå på engelsk. Efter eksklusion af artikler, der ikke indeholdt originaldata, inkluderedes en meta-analyse, et randomiseret kontrolleret studie, fire kohortestudier og otte case-kontrol-undersøgelser i dette review (**Tabel 1**).

Randomiserede, kontrollerede studier

I et stort, randomiseret multicenterstudie (JUPITER) undersøgtes betydningen af indtagelsen af rosuvastatin 20 mg dagligt (hvilket er den i Danmark p.t. højeste anbefalede dosis i almindelig klinisk praksis) for forekomsten af førstegangs-DVT og -LE som sekundært endepunkt i en population af 17.802 ældre mennesker (mænd ≥ 50 år, kvinder ≥ 60 år). Deltagerne havde lavt kolesterol og øget højsensitivt C-reaktivt protein ≥ 2,0 mg/l, men man var ikke bekendt med, at de havde hverken kardiovaskulær sygdom, diabetes eller cancer [8]. Forekomsten af VTE (median opfølgningstid 1,9 år) var lavere i interventionsgruppen end i kontrolgruppen, således at *hazard ratio* (HR) var reduceret til 0,57 (95% konfidens-interval (KI): 0,37-0,86) i rosuvastatingruppen, svarende til 0,18 VTE-*events* i rosuvastatingruppen og 0,32 VTE-*events* i placebogruppen pr. 100 personår eller en absolut risiko-reduktion på 0,14% pr. år. Den beskyttende effekt var mere markant for DVT (HR: 0,45, 95% KI: 0,25-0,79) end for LE (HR: 0,77, 95% KI: 0,41-1,45).

Kohortestudier

En reduceret forekomst af VTE ved behandling med forskellige statiner kunne delvis genfindes i et stort britisk kohortestudie [9]. I studiet var der inkluderet 2.004.692 patienter, der kom fra primærsektoren, og som ved studiestart ikke var i behandling med statiner. Man evaluerede VTE som et af en række endepunkter, stratificeret for køn og type af statinpræparat. I konfounderjusterede analyser lå VTE-HR for mænd og kvinder samlet typisk på 0,85-0,90 for de fleste statiner, varierende mellem 0,53 (95% KI: 0,29-0,95 – mænd, rosuvastatin) og 1,05 (95% KI: 0,80-1,38 – kvinder, pravastatin). I et andet, ligeledes britisk, populationsbaseret kohortestudie [10] fulgte man 129.288 nye statinbrugere og 600.241 match-

Det venøse og det arterielle kredsløb.

ede kontrolpersoner for en række udfald. I studiet kunne man ikke påvise en association mellem statinbehandling og VTE-risiko, når data blev justeret for alder, køn, sandsynligheden for at få udskrevet statin samt en række kroniske sygdomme og nyiværksatte medikamentelle behandlinger (justeret HR: 1,02, 95% KI: 0,88-1,18).

I et amerikansk kohortestudie, hvor man i en otteårsperiode retrospektivt fulgte patienter, der var > 65 år og i behandling med hhv. statiner og thyroideahormoner, viste man, at justeret HR for DVT var reduceret til 0,78 (95% KI: 0,69-0,87) ved statinbehandling [11]. Stratificering for køn viste, at statiner kun var associeret med en statistisk signifikant reduceret HR for kvinder (0,72, 95% KI: 0,63-0,82).

I ingen af de tre kohortestudier skelnede man mellem førstegangs-VTE og recidiverende VTE eller mellem provokerede og uprovokerede tilfælde.

En nedsat risiko for VTE hos kvinder blev bekræftet i en post hoc-gennemgang af Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS)-databasen [12]. I studiepopulationen indgik der næsten 3.000 kvinder, der havde haftkardiovaskulære sygdom, og som i forbindelse med den primære rekruttering var blevet allokeret til enten østrogen- og progesteronbehandling eller placebo. Analysen viste en HR på 0,44 (95% KI: 0,21-0,94) for VTE ved brug af statiner. Der forekom forholdsvis få tilfælde af VTE i studiepopulationen, og det justerede risikoestimat blev ikke korrigeret for flere kendte VTE-risikofaktorer (eksempelvis alder).

Case-kontrol-studier

I et case-kontrol-studie med 740 hospitaliserede patienter, der havde solide, maligne tumorer – en patientgruppe med kendt, stærkt forøget forekomst af

TABEL 1

Originalstudier af sammenhængen mellem statinbehandling og venøs tromboembolisme.

Reference	Studiedesign	Patientpopulation	I ± statinbehandling (VTE), n	Effektparameter	Risikoestimat (spændvidde)
Squizzato et al, 2010 [21]	Metaanalyse	Blandet	+ 153.779 (1.941) – 696.339 (12.243)	VTE	OR = 0,81 (0,66-0,99)
Glynn et al, 2009 [8]	Randomiseret kontrolleret studie	Initialt raske mænd > 50 år og kvinder > 60 år	+ 8.901 (34) – 8.901 (60)	VTE	Total HR = 0,57 (0,37-0,86)
Hippisley-Cox & Coupland, 2010 [9]	Prospektivt kohortestudie	Mænd og kvinder 30-84 år uden forudgående statinbehandling	+ 225.922 – 1.778.770 (i alt 12.199)	VTE	HR = 0,53 (0,29-0,95)-1,05 (0,80-1,38)[a]
Smeeth et al, 2009 [10]	Populationsbaseret kohortestudie	Mænd og kvinder 40-80 år	+ 129.288 (649) – 600.241 (5.550)	VTE	HR = 1,02 (0,88-1,18)[b]
Ray et al, 2001 [11]	Retrospektivt kohortestudie	Hjerteraske mænd og kvinder > 65 år uden maligne sygdomme	+ 77.993 (?) – 35.978 (?)	DVT[c]	HR = 0,78 (0,69-0,87)[b]
Herrington et al, 2002 [12]	Post hoc af kohortestudie	Hjertesyge, postmenopausale kvinder (< 79 år)	+ 1.004 (9) – 1.467 (32)	VTE	HR = 0,44 (0,21-0,94)[b]
Khemasuwan et al, 2010 [13]	Retrospektivt case-kontrol-studie	Mænd og kvinder med solide, maligne tumorer	+ 194 (16) – 546 (116)	Førstegangs- VTE	OR = 0,33 (0,19-0,59)
Sørensen et al, 2009 [14]	Populationsbaseret, retrospektivt case-kontrol-studie	Mænd og kvinder	+ 2.860 (256) – 61.204 (5.568)	Førstegangs-VTE	RR = 0,74 (0,63-0,85)[b]
Ramcharan et al, 2009 [18]	Populationsbaseret case-kontrol-studie	Mænd og kvinder 18-70 år	+ 508 (154) – 9.944 (4.384)	Førstegangs-VTE	OR = 0,41 (0,33-0,51)[b]
Lacut et al, 2008 [17][d]	Hospitalsbaseret case-kontrol-studie	Mænd og kvinder > 18 år uden provokerende faktorer	+146 (55) – 1.208 (622)	VTE	OR = 0,6 (0,39-0,93)[b]
Lacut et al, 2004 [16][d]	Hospitalsbaseret case-kontrol-studie	Mænd og kvinder > 18år	+ 64 (20) – 690 (357)	VTE	OR = 0,42 (0,23-0,76)
Doggen et al, 2004 [15]	Populationsbaseret case-kontrol-studie	Kvinder 30-89 år	+ 131 (21) – 2.296 (444)	Førstegangs-VTE	OR = 0,64 (0,39-1,07)[b]
Yang et al, 2002 [20]	Populationsbaseret case-kontrol-studie	Mænd og kvinder 40-79 år uden VTE-provokerende tilstande	+ 21 (3) – 483 (69)	Førstegangs-VTE	OR = 1,1 (0,3-4,3)[b]
Huerta et al, 2007 [19]	*Nested* case-kontrol-studie	Mænd og kvinder 20-79 år	+ 314 (138) – 16.236 (6.412)	Førstegangs-VTE	OR=0,85 [0,66-1,09][b]

a) Forskellige statinpræparater og hhv. mænd og kvinder. b) Justerede estimater. c) Ingen DVT inden for 36 mdr. d) Delvis baseret på samme patienter.
DVT = dyb venøs trombose; HR = *hazard ratio*, OR = oddsratio; RR = relativ risiko; VTE = venøs tromboemboli

VTE [13] – undersøgte man effekten af statiner på risikoen for førstegangs-VTE. Statiner var associeret med reduceret oddsratio for VTE til 0,33 (95% KI: 0,18-0,59) i en regressionsanalyse, hvor man tog højde for immobilisation, forekomsten af metastaser, kemoterapi, rygning og acetylsalicylsyrebehandling, og reduktionen var af samme størrelsesorden for DVT og LE.

I en stor dansk populationsbaseret case-kontrol-undersøgelse blev sammenhængen mellem VTE-risiko og behandling med henholdsvis acetylsalicylsyre og statiner belyst [14]. Studiet omfattede 5.824 patienter med sygehusdiagnosticeret VTE og 58.240 køns- og aldersmatchede kontrolpersoner fra baggrundsbefolkningen. Der var ca. 4% statinbrugere i hver gruppe. I en analyse, hvor man blandt andet tog højde for kardiovaskulær sygdom, viste det sig, at statiner var forbundet med en relativ risiko for VTE generelt på 0,74 (95% KI: 0,63-0,85) og tilsvarende på 0,79 (95% KI: 0,65-0,96) hos personer med kendte risikofaktorer for VTE.

I fire mindre case-kontrol-studier [15-18] blev der påvist en risikoreduktion i størrelsesordenen 35-60% for VTE blandt statinbrugere. I to andre studier med tilsvarende design fandt man dog ingen effekt [19, 20], men flere af studierne havde begrænsninger såsom få deltagere og manglende justering for væsentlige konfoundere som frakturer, immobilisation og antitrombotisk behandling.

Metaanalysen

Hovedparten af ovennævnte studier indgik i en metaanalyse af effekten af statinbehandling på forekomsten af VTE [21]. Der indgik således både patienter med førstegangs-VTE og recidiverende VTE samt patienter med og uden kendte risikofaktorer. Forfatterne beregnede et vægtet metaestimat på baggrund af ujusterede risikoestimater og fandt en grænsesignifikant reduktion i VTE-forekomsten på 19% blandt statinbehandledepatienter.

DISKUSSION

Der er til dato publiceret et enkelt randomiseret, kontrolleret studie, nogle få kohorte- og en række case-kontrol-studier om associationen mellem statiner og udvikling af VTE. En del af studierne er ret små eller baseret på historiske data med mangelfuld kontrol for konfundering. Ved gennemgang af den eksisterende litteratur fandt vi meget forskellige estimater lige fra en markant, statistisk signifikant VTE–risiko-reduktion på 66% blandt statinbehandlede til en overhyppighed på 130% blandt patienter, der var i behandling med pravastatin. Der synes dog at være en overordnet tendens til, at man i flere velgennemførte observationelle studier, i lighed med i det eneste randomiserede studie, finder en moderat nedsat risiko for VTE ved statinbehandling.

I de fleste studier har man undersøgt risikoen for VTE, dvs. en kombination af DVT og LE. Stratificering for DVT og LE giver i flere studier ret forskellige risikoestimater. Således sås i det randomiserede studie HR på henholdsvis 0,45 for DVT og 0,77 for LE, og LE udgjorde 50% af VTE-tilfældene i rosuvastatingruppen, men kun 38% af VTE-tilfældene i placebogruppen [8]. I modsætning hertil fandtes i det danske studie [14] en relativ risiko på henholdsvis 0,81 for DVT og 0,61 for LE. En effektmodifikation for forskellige VTE-typer er en mulig forklaring på varierende risikoestimater i de forskellige studier. Opfølgningsperioderne i studierne har ligeledes været meget forskellige og er en yderligere kilde til varierende observerede effekter. I de fleste studier har man undersøgt forekomsten af både førstegangs-VTE og recidiverende tilfælde af VTE, mens man i nogle studier har ekskluderet patienter med tidligere VTE.

Arteriel trombose kan som oftest tilskrives aterosklerose, og effekten af statiner ved iskæmisk hjerte-kar-sygdom tilskrives primært, at de kan reducere plasma-LDL-kolesterol (med tillæg af effekter på andre lipidfraktioner). I et antal studier har man dog påvist andre (pleiotrope) virkninger af statiner, herunder antiinflammatoriske og antitrombotiske effekter [22-26]. Hvorvidt disse andre virkningsmekanismer kan medvirke til at forklare det faktum, at den kardiovaskulære risiko-reduktion ikke i alle studier er direkte korreleret til reduktionen i LDL-kolesterol, er omdiskuteret [25].

I modsætning hertil beskrives patofysiologien bag VTE som et samspil mellem tre overordnede faktorer, nemlig ændrede flowforhold, forstyrrelser af endotelets pro- og antikoagulante egenskaber og blodets sammensætning [27]. Dette samspil er bedre kendt som Virchows triade. Til trods for at mængden og fordelingen af lipoproteinpartikler tilsyneladende ikke er entydigt relateret til forekomsten af VTE [28-30], og til trods for at andre lipidregulerende midler ikke synes at være forbundet med reduceret risiko for VTE [31], understøttes en mulig effekt af statiner af andre patofysiologiske studier. Eksempelvis er det beskrevet, at statiner kan fremkalde ændringer i det hæmostatiske system, hvilket kan føre til reduceret trombogenicitet og øget fibrinolyse [22, 29, 32, 33] og dermed en mulig nedsat risiko for VTE.

Den hidtil observerede effekt af statiner har vist sig at være særlig stor hos patienter med cancer. I forhold til baggrundsbefolkningen har cancerpatienter en stærkt forøget risiko for VTE [34], og patogenesen bag VTE, der er associeret til malignitet, afviger på

! FAKTABOKS

Statiner har en formodet risikoreducerende effekt på recidiv af venøs tromboemboli.

Foreliggende evidens bygger på heterogene studier, hvilket giver risiko for ukontrolleret konfundering.

Kun klinisk randomiserede undersøgelser kan afklare, hvorvidt statiner kan forebygge recidiv af venøs tromboemboli.

flere områder fra idiopatisk VTE. Solide tumorer kan hæmme det venøse tilbageløb, og det er påvist, at tumorceller kan secernere og inducere syntese af blandt andet trombogene og proangiogene faktorer, herunder *vascular endothelial growth factor* (VEGF) [35, 36]. Statiner har således vist sig at kunne hæmme fosforyleringen af VEGF [37], og man kan derfor forestille sig, at dette kan medvirke til en reduceret forekomst af VTE hos cancerpatienter.

Type og dosis af statin samt behandlingsvarigheden afviger mellem studierne. Almindeligvis regnes effekten af statiner for at være en klasseeffekt, der primært er afhængig af graden af sænkning af plasmas indhold af LDL-kolesterol, men hvorvidt dette ligeledes gælder for eventuelle pleiotrope effekter, er omdiskuteret. Ud fra de foreliggende data [3, 9, 38] kan man ikke drage nogen endegyldig konklusion på, hvorvidt en eventuel effekt af statin på VTE afhænger af statintypen, men det er dog værd at bemærke, at reduktionen i VTE-tilfælde i flere studier [3] har været uafhængig af kolesterolreduktionen og kolesterolværdien ved *baseline* [8].

Konfundering ved indikation (eller ved kontraindikation) er det mest fremtrædende problem ved anvendelse af observationelle studiedesign til belysning af denne problemstilling. Der eksisterer således et stort overlap mellem kendte risikofaktorer for udviklingen af VTE og indikationsområdet for anvendelse af statinpræparater. Der kan endvidere inden for målgruppen være forskelle i sygdomssværhedsgrad blandt patienter, der hhv. sættes og ikke sættes i statinbehandling. Et studie af sandsynligheden for at få ordineret statiner viste, at denne var positivt associeret til forekomsten af kardiovaskulære sygdomme, men negativt associeret til forekomsten af andre sygdomme og generel svækkelse. Dette forhold kan medføre såkaldt *healthy user bias* i observationelle studier, også fordi kompliante brugere af profylaktiske medikamina som statiner ofte har en sundere livsstil, mere egenomsorg og mere hensigtsmæssig brug af sundhedsvæsenet end andre personer [39]. En sådan bias kan være meget svær at justere sig ud af i observationelle studier, hvilket også er konstateret i andre sammenhænge som f.eks. i den initialt rapporterede sammenhæng mellem brug af østrogenbehandling og nedsat kardiovaskulær risiko, der ikke viste sig at holde stik i et randomiseret studiedesign [40].

I metaanalysen indgår meget heterogene studier, og vi har valgt at anvende ujusterede estimater, som i flere tilfælde ikke er direkte rapporteret i originalartiklen. Dette må anses som problematisk, både fordi patientpopulationerne er usammenlignelige, og fordi flere af især case-kontrol-studierne har signifikante afvigelser i *baseline*-risikofaktorer mellem cases og kontrolpersoner.

KONKLUSION

En gennemgang af litteraturen om statiner og VTE giver på nuværende tidspunkt formodning om en risikoreducerende effekt af statiner på VTE, men denne formodning bygger på en samling meget heterogene studier. Der er således behov for yderligere data og i øjeblikket er en Cochrane-analyse under forberedelse, men den afventer nødvendigvis klinisk randomiserede undersøgelser. På basis af de foreliggende data synes det i høj grad at være rimeligt at gennemføre klinisk randomiserede undersøgelser rettet specifikt mod at afklare, hvorvidt statiner kan forebygge recidiv af VTE.

KORRESPONDANCE: *Torben Bjerregaard Larsen*, Kardiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, 9100 Aalborg.
E mail: tobl@rn.dk

ANTAGET: 1. februar 2011
FØRST PÅ NETTET: 11. april 2011
INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk
TAKSIGELSER: Tak til *Conni Skrubbeltrang* for artikelsøgning i PubMed.

LITTERATUR

1 Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost 2007;5:692-9.
2 Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998;158:585-93.
3 Perez A, Bartholomew JR. Interpreting the JUPITER trial: statins can prevent VTE, but more study is needed. Cleve Clin J Med 2010;77:191-4.
4. Færgeman O, Holme I, Fayyad R et al. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the treating to new targets and incremental decrease in end-points through aggressive lipid lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 2009;104:459-63.
5. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.
6. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267-78.
7. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;338:b2376.
8. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;360:1851-61.
9. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. BMJ 2010;340:c2197.
10. Smeeth L, Douglas I, Hall AJ et al. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. Br J Clin Pharmacol 2009;67:99-109.
11. Ray JG, Mamdani M, Tsuyuki RT et al. Use of statins and the subsequent development of deep vein thrombosis. Arch Intern Med 2001;161:1405-10.

12. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). Circulation 2002;105:2962-7.
13. Khemasuwan D, Divietro ML, Tangdhanakanond K et al. Statins decrease the occurrence of venous thromboembolism in patients with cancer. Am J Med 2010;123:60-5.
14. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Søgaard KK et al. Arterial cardiovascular events, statins, low-dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. J Thromb Haemost 2009;7:521-8.
15 Doggen CJ, Lemaitre RN, Smith NL et al. HMG CoA reductase inhibitors and the risk of venous thrombosis among postmenopausal women. J Thromb Haemost 2004;2:700-1.
16. Lacut K, Oger E, Le GG et al. Statins but not fibrates are associated with a reduced risk of venous thromboembolism: a hospital-based case-control study. Fundam Clin Pharmacol 2004;18:477-82.
17. Lacut K, Le GG, Abalain JH et al. Differential associations between lipid-lowering drugs, statins and fibrates, and venous thromboembolism: role of drug induced homocysteinemia? Thromb Res 2008;122:314-9.
18. Ramcharan AS, van Stralen KJ, Snoep JD et al. HMG-CoA reductase inhibitors, other lipid-lowering medication, antiplatelet therapy, and the risk of venous thrombosis. J Thromb Haemost 2009;7:514-20.
19. Huerta C, Johansson S, Wallander MA et al. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. Arch Intern Med 2007;167:935-43.
20. Yang CC, Jick SS, Jick H. Statins and the risk of idiopathic venous thromboembolism. Br J Clin Pharmacol 2002;53:101-5.
21. Squizzato A, Galli M, Romualdi E et al. Statins, fibrates, and venous thromboembolism: a meta-analysis. Eur Heart J 2010;31:1248-56.
22. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and blood coagulation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:287-94.
23. Schmidt-Lucke C, Fichtlscherer S, Rossig L et al. Improvement of endothelial damage and regeneration indexes in patients with coronary artery disease after 4 weeks of statin therapy. Atherosclerosis 2010;211:249-54.
24. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. JAMA 1998;279:1643-50.
25. Halcox JP, Deanfield JE. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy. Circulation 2004;109:II42-II48.
26. Beckman JA, Creager MA. The nonlipid effects of statins on endothelial function. Trends Cardiovasc Med 2006;16:156-62.
27. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. Br J Haematol 2008;143:180-90.
28. Chamberlain AM, Folsom AR, Heckbert SR et al. High-density lipoprotein cholesterol and venous thromboembolism in the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). Blood 2008;112:2675-80.
29. Dangas G, Smith DA, Unger AH et al. Pravastatin: an antithrombotic effect independent of the cholesterol-lowering effect. Thromb Haemost 2000;83:688-92.
30. Eichinger S, Pecheniuk NM, Hron G et al. High-density lipoprotein and the risk of recurrent venous thromboembolism. Circulation 2007;115:1609-14.
31. Davidson MH, Armani A, McKenney JM et al. Safety considerations with fibrate therapy. Am J Cardiol 2007;99:3C-18C.
32. Aoki I, Aoki N, Kawano K et al. Platelet-dependent thrombin generation in patients with hyperlipidemia. J Am Coll Cardiol 1997;30:91-6.
33. Ferro D, Basili S, Alessandri C et al. Inhibition of tissue-factor-mediated thrombin generation by simvastatin. Atherosclerosis 2000;149:111-6.
34. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2000;160:809-15.
35. Dogan M, Demirkazik A. Venous thromboembolism in patients with cancer and its relationship to the coagulation cascade and vascular endothelial growth factor. Support Cancer Ther 2005;3:28-34.
36. Kirwan CC, Byrne GJ, Kumar S et al. Platelet release of vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients undergoing chemotherapy for breast cancer. J Angiogenes Res 2009;1:7.
37. Vincent L, Soria C, Mirshahi F et al. Cerivastatin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase, inhibits endothelial cell proliferation induced by angiogenic factors in vitro and angiogenesis in in vivo models. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:623-9.
38. Illingworth DR, Crouse JR, III, Hunninghake DB et al. A comparison of simvastatin and atorvastatin up to maximal recommended doses in a large multicenter randomized clinical trial. Curr Med Res Opin 2001;17:43-50.
39. Thomsen RW. The lesser known effects of statins: benefits on infectious outcomes may be explained by "healthy user" effect. BMJ 2006;333:980-1.
40. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998;280:605-13.

Komplikationer efter anlæggelse og tilbagelægning af loopileostomi

Alaa El-Hussuna, Steffen Bülow & Morten Lauritsen

RESUME

Anlæggelse og tilbagelægning af en loopileostomi er procedurer med lav mortalitet, men med en ikke ubetydelig hyppighed af komplikationer. I denne oversigt præsenteres en gennemgang af litteraturen om komplikationer i forbindelse med både anlæggelse og tilbagelægning af loopileostomi. Det understreges, at loopileostomi bør anvendes, hvor fordelen ved anlæggelse overstiger den samlede komplikationsrate efter anlæggelse og tilbagelægning. Præoperativ information til patienten om risikoen for postoperative komplikationer er vigtig.

OVERSIGTSARTIKEL

Gastroenheden, Hvidovre Hospital

Anastomoselækage er en af de alvorligste komplikationer efter rectumresektion og medfører høj mortalitet, langvarig morbiditet samt risiko for utilfredsstillende tarmfunktion eller en permanent stomi [1]. En aflastende stomi i form af en loopileostomi (LI) kan anvendes efter lav anterior rectumresektion (LAR) eller proktokolektomi med anlæggelse af en ileoanal *pouch* [1, 2] med henblik på at reducere hyppigheden og konsekvenserne af en anastomoselækage [3, 4]. Det er fortsat uvist, om en aflastende stomi reducerer hyppigheden af lækage [1, 2, 5], men den kan mindske konsekvenserne af lækagen og behovet for akut laparotomi [4, 6] samt reducere antallet af indlæggelsesdage [7]. Der er uenighed om, hvilken type aflastende stomi der er bedst ved LAR LI eller looptransversostomi (LT) [8-10]. LI foretrækkes generelt frem for LT [11] på grund af denne stomis mindre størrelse og bedre placering, mindre ildelugtende afføring samt færre stomirelaterede komplikationer [1, 2, 9, 12]. Derudover er det i en metaana-