

Ambulant behandling af dyb venetrombose

Reservelæge Jacob Pontoppidan Thyssen,
reservelæge Desirée Thielke,
reservelæge Morten Langberg Ørnstrup &
ledende overlæge Holger Marquard Sejersen

Sygehus Vendsyssel, Frederikshavn, Medicinsk Afdeling

Resume

Introduktion: Behandling af dyb venetrombose (DVT) foregår i stigende omfang ambulant. Dette er den første retrospektive opgørelse over sikkerheden af ambulant behandling på et dansk hospital.

Materiale og metoder: En journalgennemgang blev foretaget for samtlige henviste DVT-patienter på Frederikshavn Sygehus i perioden 1997-2003. Der blev undersøgt for alder og køn samt risiko for blødning, recidiv og lungeemboli (LE) ved henholdsvis indlæggelse og ambulant behandling. Endelig blev spørgeskemaer sendt ud til medicinske afdelinger i resten af landet for at undersøge i hvor høj grad DVT-patienter behandles ambulant.

Resultater: Antallet af henviste patienter var 265, hvoraf 141 (53,2%) blev behandlet under indlæggelse, 120 (45,3%) udelukkende ambulant og fire (1,5%) under indlæggelse i mindre end et døgn og herefter ambulant. Andelen af ambulante patienter steg signifikant i undersøgelsesperioden. Der fandtes ingen forskel i omfanget af LE, blødninger og recidiv mellem indlagte og ambulante patienter. På flertallet af de adspurgte medicinske afdelinger vurderede man, at man fortsat ville behandle majoriteten af henviste DVT-patienter primært under indlæggelse.

Konklusion: I internationale studier har man dokumenteret, at ambulant DVT-behandling medfører økonomiske gevinster og øget patienttilfredshed foruden at den er lige så sikker som behandling under indlæggelse. En organisering som i f.eks. Frederikshavn er anbefalelsesværdig til medicinske afdelinger, hvor man overvejer at indføre ambulant DVT-behandling. Der må påregnes en indkøringsperiode på flere år.

Dyb venetrombose (DVT) i underekstremiteterne er en hyppig lidelse. Behandling med støttestrømper og antikoagulanter (AK) skal forhindre progression, recidiv og lungeemboli (LE), samtidig med at blødningsrisikoen holdes på et acceptabelt niveau. Initial behandling med lavmolekylært heparin (LMWH) har i vid udstrækning erstattet ufraktioneret heparin (UFH), da det er lige så effektivt og samtidig signifikant reducerer dødeligheden [1-6]. The American College of Chest Physicians (ACCP) anbefaler derfor LMWH frem for UFH til behandling af DVT [7].

Da LMWH kan administreres en gang daglig, vælger man i stigende grad at behandle DVT-patienter ambulant. For langt de fleste patienter er det ikke forbundet med en øget risiko, og sundhedsarbejdere verden over arbejder derfor på at udvikle,

implementere og monitorere ambulant DVT-behandling [2, 8-12].

Nærværende undersøgelse er den første retrospektive opgørelse over den praktiske gennemførelse på en medicinsk afdeling i Danmark. For perioden 1997-2003 undersøgte man på Vendsyssel Sygehus, Frederikshavn, omfanget af DVT og risikoen for recidiv, blødning og LE ved henholdsvis indlæggelse og ambulant behandling. Derudover blev der sendt spørgeskemaer ud til landets medicinske afdelinger for at få en vurdering af, i hvilket omfang henviste DVT-patienter blev behandlet ambulant.

Materiale og metoder

En retrospektiv søgning på samtlige patienter registreret med relevante ICD-10-koder for DVT og LE i perioden fra den 1. januar 1997 til den 31. december 2003 blev foretaget i »AS 400« på Medicinsk Afdeling, Vendsyssel Sygehus, Frederikshavn. Patientjournalerne blev herefter gennemlæst for at bestemme omfanget af blødningskomplikationer, og ydermere for at skelne patienter, der blev indlagt primært til behandling af DVT, fra patienter, der blev indlagt pga. anden sygdom, men som under indlæggelse fik DVT.

Mann-Whitney- og χ^2 -test blev anvendt, når der skulle findes eventuelle statistisk signifikante forskelle mellem ambulante og indlagte patienter.

Der blev derudover udsendt et spørgeskema til alle medicinske afdelinger i Danmark. Vi udbad os en markering af, hvorledes henviste DVT-patienter hyppigst diagnosticeres og behandles. Følgende svarmuligheder forelå:

- 1) Patienter indlægges til diagnosticering og påbegyndelse af AK-behandling, og de udskrives herefter, når *international normalized ratio* (INR) er i niveau.
- 2) Patienter indlægges til diagnosticering og initial behandling i et døgn. De udskrives herefter til fortsat ambulant kontrol og behandling.
- 3) Patienter diagnosticeres og behandles udelukkende ambulant.

Resultater

I perioden 1997-2003 blev 286 patienter registreret med DVT. Journalgennemgangen frembragte syv fejlregistreringer. Der var 14 indlæggelser, hvor DVT opstod som komplikation til anden sygdom. De i alt 21 registreringer udgik af undersøgelsen, hvormed antallet af henviste DVT-patienter blev reduceret til 265.

Ud af samtlige DVT-patienter blev 141 (53,2%) behandlet under indlæggelse, 120 (45,3%) udelukkende ambulant og endelig fire (1,5%) under indlæggelse i første døgn, men med efterfølgende ambulant behandling. I gruppen af indlagte patienter blev tre initialt forsøgt behandlet ambulant, men de måtte siden indlægges. Antallet af ambulante patienter steg

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

signifikant i perioden ($p < 0,001$): I 1997 behandlede kun fire (12,8%) patienter ambulante, hvor antallet i 2003 var 39 (69,6%) (Figur 1). Risikoen for komplikationer samt forskellen i alder og køn mellem ambulante og indlagte patienter fremgår af Tabel 1. Der var ingen signifikante forskelle mht. køn og recidivrisiko for henholdsvis ambulante og indlagte patienter ($p > 0,25$). Der var derimod en tendens til at ambulante patienter var yngre end indlagte patienter ($p < 0,06$).

I alt ti (3,7%) patienter oplevede blødningskomplikationer. Der var seks tilfælde af makroskopisk hæmaturi, to tilfælde af epistaxis, et tilfælde af hæmatemese og et tilfælde af subkutant hæmatom. Ingen af disse var behandlingskrævende.

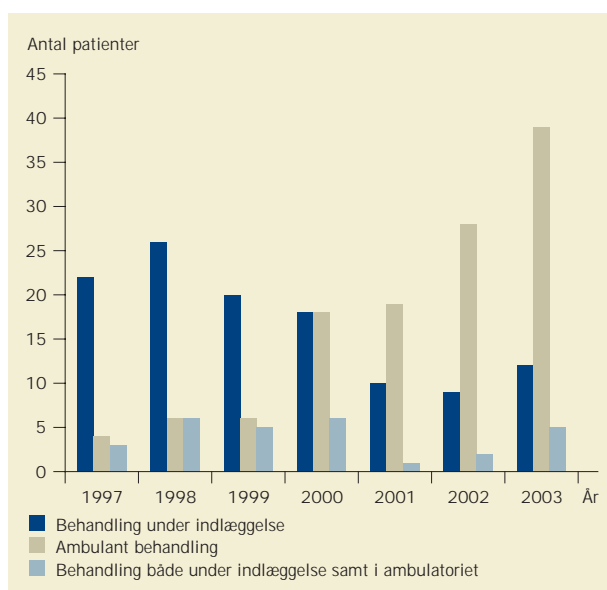
Ud af 12 LE-patienter var fem (41,6%) mænd og syv (58,3%) kvinder. Gennemsnitsalderen for DVT-patienter med ledsagende LE var 66,4 år.

Der blev udsendt spørgeskemaer til 55 medicinske afdelinger i landet, og 52 (94,5%) returnerede besvarelsen. Af disse svarede 22 (42,3%) afdelinger, at de hyppigst indlægger DVT-patienter til påbegyndelse af AK-behandling og herefter udskrives patienterne, når INR er i niveau; 18 (34,6%) afdelinger svarede, at de hyppigst indlægger DVT-patienter i mindre end et døgn og herefter udskrives til ambulante behandling, og endelig svarede 12 (23,1%) afdelinger, at de hyppigst behandler DVT-patienter udelukkende ambulante.

Diskussion

Trods talrige internationale undersøgelser vedrørende sikkerheden og effektiviteten af ambulante DVT-behandling er evidensen fortsat begrænset [13]. Eksisterende undersøgelser har dog foruden betydelige økonomiske besparelser dokumenteret flere fordele ved ambulante behandling: Patienterne mobiliseres tidligere, de opnår hurtigere fysisk velvære, de mister i mindre grad den sociale kontakt til omverdenen og endelig reduceres risikoen for nosokomial smitte [10-16]. The American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) opfordrer til fortsatte undersøgelser af ambulante DVT-behandling [17].

Siden 1997 har man på Frederikshavn Sygehus organiseret den lokale diagnostik og behandling mhp. ambulante DVT-behandling. Hele døgnet bliver henviste patienter modtaget af en læge, der optager journal, foretager objektiv undersøgelse samt bestiller blodprøver og ultralyd (UL)-undersøgelse. Patienter henvist på hverdage kl. 8-15 på mistanke om DVT



Figur 1. Udvikling af dyb venetrombose-behandling.

får foretaget UL-undersøgelse akut, hvorimod patienter henvist uden for dette tidsrum modtager LMWH-injektion for herefter at få foretaget UL-undersøgelse førstkommande hverdag. Såfremt det synes forsvarligt, hjemsendes patienterne og medgives da udførlig information om akutte symptomer, der kræver lægehenvendelse. På hverdage har sygeplejersker i medicinsk ambulatorium mulighed for at give LMWH-injektioner og foretage INR-bestemmelser mhp. indstilling af AK-behandling. Disse funktioner overtages i weekenden af sygeplejersker i modtagelsen.

Undersøgelsen viste som ventet, at morbiditeten og mortaliteten var sammenlignelig ved ambulante behandling og behandling under indlæggelse (Tabel 1). I den syvårige periode var risikoen for recidiv, blødning og LE således ikke større for ambulante patienter. Andelen af kvinder og gennemsnitsalderen var højere blandt indlagte patienter end blandt ambulante. Kønsforskellen var ikke signifikant, og det antages, at den skyldes tilfældig variation. Aldersforskellen var derimod tilnærmelsesvis signifikant og kan være en naturlig konsekvens af, at ældre patienter ofte er mindre mobile og derfor indlægges til diagnostik og behandling.

Tabel 1. Patientkarakteristika og komplikationsrisiko for henholdsvis indlagte og ambulante patienter samt patienter indlagt i mindre end et døgn med efterfølgende ambulante behandling.

Patientstatus	Antal n	Køn (m/k) n (ratio)	Gennemsnitsalder, år	Recidiv n (%)	Blødning n (%)	Lungeemboli n (%)	Død, lungeemboli
Indlagt	141	74/67 (1,1)	62,9	7 (46,7)	8 (80)	11 (91,7)	3 (100)
Ambulant	120	72/48 (2,1)	59,4	8 (53,3)	2 (20)	1 (8,3)	0 (0)
Indlagt i mindre end et døgn	4	3/1 (3)	51,8	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Patienter i alt	265	149/116 (1,3)	61,3	15 (100)	10 (100)	12 (100)	3 (100)

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

I 1997-2003 blev mere end halvdelen af alle henviste DVT-patienter indlagt på Medicinsk Afdeling på Vendsyssel Sygehuse, Frederikshavn. Blandt disse blev kun fire udskrevet til ambulante behandling inden for det første døgn. Andelen af ambulante patienter har været signifikant stigende i den syv-årige undersøgelsesperiode (Figur 1): I 2003 behandlede man således ca. 70% af alle patienter ambulant, sammenlignet med knap 15% i 1997. Årsagen til denne stigning er formentlig en praktisk indkøringsperiode for det behandlende personale og en vis forsigtighed ved omstilling til hjemsendelse af DVT-patienter. I en nylig publiceret multicenterundersøgelse har man dokumenteret tilsvarende indkøringsperioder for ambulant DVT-behandling på hospitaler i Schweiz, Frankrig og Canada [18]. I undersøgelsen begrundes de lange omstillingsperioder for de deltagende hospitaler ikke. Man kan forestille sig, at andre medicinske afdelinger i Danmark ligeledes finder sig i en omstillingsfase mellem behandling under indlæggelse og behandling ambulant.

I en svensk undersøgelse har man estimeret, hvor stor en andel DVT-patienter, der optimalt kan behandles ambulant [14]. Såfremt man i hospitalets modtagelse har organiseret sig med sufficente tjeklister til lægerne omhandlende risikofaktorer, diagnostiske kriterier, behandlingsprocedurer og patientvejledninger vedrørende faresymptomer, der kræver lægeundersøgelse, kan man behandle ca. 60% af alle patienter uden indlæggelse. Yderligere kan næsten 20% af de indlagte udskrives inden for tre dage. I samme undersøgelse viste man, at 60% af de ambulante patienter og deres pårørende kunne oplæres i injektionsteknik. For de resterende patienter kunne en hjemmesygeplejerske foretage de daglige injektioner.

Om end ambulant DVT-behandling synes at være succesfuldt implementeret i Frederikshavn, er det muligt at optimere diagnostik og behandling yderligere, så færre patienter indlægges. Tjeklister til læger, patientvejledninger og patientop-læring i LMWH-selvinjektion er områder, der endnu ikke er indført i Frederikshavn, men som er under overvejelse.

Besvarelserne fra spørgeskemaundersøgelsen viste organisatoriske forskelle i DVT-behandlingen i Danmark. Undersøgelsen er baseret på subjektive vurderinger og giver derfor ikke et sikkert billede af, hvorledes henviste DVT-patienter håndteres lokalt. Alligevel er det bemærkelsesværdigt, at man på ca. to tredjedele af alle adspurgte afdelinger angav, at DVT-patienter hyppigst behandles under primærindlæggelse. En forklaring på det store antal etdøgnindlæggelser kunne være, at Dansk Ambulant Grupperingssystem (DAGS)-taksten for ambulant DVT-behandling for tiden er 1.360 kr. sammenlignet med at diagnosereleterede grupper (DRG)-taksten ved indlæggelse er 24.627 kr. [19]. Den økonomiske forskel for afdelingerne er betragtelig og kan i værste fald bidrage til at isoleret ambulant DVT-behandling får sværere ved at blive implementeret i Danmark. Oprettelsen af en gråzonetakst kunne tænkes at påvirke patienthåndteringen på afdelinger med mulighed for ambulant behandling.

Konklusion

Denne undersøgelse viste, at man på Medicinsk Afdeling, Vendsyssel Sygehus, Frederikshavn, igennem syv år har behandlet næsten halvdelen af alle henviste DVT-patienter ambulant. Andelen af ambulante patienter steg signifikant i undersøgelsesperioden (Figur 1). I internationale studier er det blevet dokumenteret, at ambulant DVT-behandling foruden at være lige så sikker som behandling under indlæggelse medfører økonomiske gevinster og øget patienttilfredshed. Vi kan derfor anbefale organisatoriske forhold som på Medicinsk Afdeling, Vendsyssel Sygehus, Frederikshavn til afdelinger, der overvejer en ændret behandling af DVT-patienter.

Korrespondance: *Jacob Pontoppidan Thyssen*, P.D. Løvs Allé 12, 2. th., DK-2200 København N. E-mail: pthyssen@hotmail.com

Antaget: 25. april 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Tak til *Inger Thode* samt sekretærerne på Medicinsk Afdeling, Vendsyssel Sygehus, Frederikshavn, for hjælp til indsamling af journaler og afsendelse af breve.

Litteratur

1. Van Dongen CJJ, van den Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD001100. DOI: 10.1002/14651858.CD001100.pub2.
2. Koopman MM, Prandoni P, Piovello F et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular weight heparin administered at home. The TASMAN Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:682-7.
3. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL et al. Low-molecular weight heparins compared with unfractionated heparins for treatment of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1999;130:800-9.
4. Levine M, Jetn M, Hirsch J et al. A comparison of low-molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-81.
5. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;326:975-82.
6. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;160:181-8.
7. Buller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(suppl 3):401S-428S.
8. Diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ Evidence Report/Technology Assessment no. 68, 2003.
9. Heaton D, Han DY, Inder A. Outpatient treatment of community acquired venous thromboembolism – the Christchurch experience. *N Z Med J* 2002;115:U105.
10. Segal JB, Bolger DT, Jenckes MW et al. Outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism: A review of efficacy, safety, and costs. *Am J Med*. 2003;115:298-308.
11. Rymes NL, Lester W, Connor C et al. Outpatient management of DVT using low molecular weight heparin and a hospital outreach service. *Clin Lab Haem* 2002;24:165-70.
12. Koopman MM, Bossuyt PMM. Low molecular weight heparin for outpatient treatment of venous thromboembolism: safe, effective, and cost reducing? *Am J Med*. 2003;115:324-5.
13. Schraibman IG, Milne AA, Royle EM. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(2):CD003076.
14. Ladipus L, Börretzen J, Fahlén M et al. Home treatment of deep vein thrombosis. *Pathophysiol haemost Thromb* 2002;32:59-66.
15. Bocalon H, Elias A, Chalé JJ et al for the Vascular Midi-Pyrenees Network

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- Group. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 2000;160:1769-73.
16. Harrison L, McGinnis J, Crowther M et al. Assessment of outpatient treatment of deep-vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 1998;158:2001-3.
17. ASHP Therapeutic Position Statement on the Use of Low-Molecular-Weight

- Heparins for Adult Outpatient Treatment of Acute Deep-Vein Thrombosis. *Am J Health Syst Pharm*. 2004; 61:1950-5.
18. Aujesky AD, Cornuz J, Bosson JL et al. Uptake of new treatment strategies for deep vein thrombosis: an international audit. *Int J Qual Health Care* 2004; 16:193-200.
19. Sundhedsstyrelsen. www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/DRG/Takster.aspx?lang=da/februar 2005.

Mulig terapeutisk intervention med hæmmere og fremmere af fosfolipase A₂-subtyper

Læge Miriam Kolko, medicinstuderende Chen Zhan, biokemistuderende Jens Rovelt Andreassen, professor Jan Ulrik Prause & lektor Steffen Heegaard

Københavns Universitet, Øjenpatologisk Institut

Resume

Fosfolipaser A₂ (PLA₂) er en gruppe enzymer, som blev identificeret for over 100 år siden i insekt- og slangegifte. Først for ca. 20 år siden blev PLA₂ fundet i hvirveldyr, og inden for de seneste fem år er det gået stærkt med at isolere, identificere og klonede talrige af de medlemmer af denne superfamilie, der findes i mennesket. PLA₂-inhibitorer er p.t. under udvikling til farmakologisk brug. Formålet med denne artikel er at redegøre for, hvilken betydning PLA₂ har og kan tænkes at få på sigt i et klinisk perspektiv.

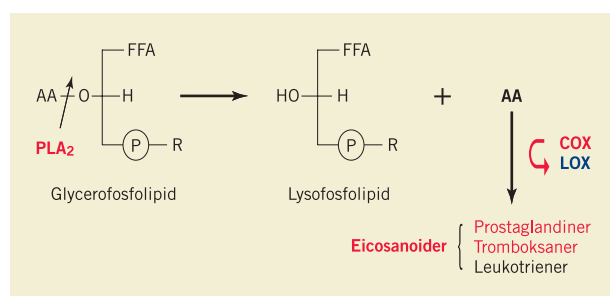
Fosfolipaser A₂ (PLA₂) er en voksende superfamilie af enzymer, som er kendetegnet ved, at de katalyserer hydrolysen af esterbindingen i *sn*-2-positionen af fosfolipider førende til dannelse og frigørelse af lysofosfolipider og frie fedtsyrer. Fedtsyrerne er generelt polyumættede fedtsyrer, oftest arachidonsyre (AA), der via lipoxygenaser (LOX) og cyclooxygenaser (COX) kan omdannes til proinflammatoriske leukotriener og prostaglandiner (**Figur 1**).

Der er i dag beskrevet fire PLA₂-hovedgrupper, som hver igen er opdelt i undergrupper (**Figur 2**). De fire PLA₂-hovedgrupper er: cytosoliske calciumafhængige PLA₂ (cPLA₂), cytosoliske calciumuafhængige PLA₂ (iPLA₂), sekretoriske PLA₂ (sPLA₂) og *platelet activating factor*-acetylhydrolaser (PAF-AH). PAF-AH er en undertype af PLA₂ og spalter specifikt fosfolipider med acetyl i *sn*-2-positionen. Vi har derfor valgt ikke at inkludere PAF-AH i denne oversigt.

Særligt for sPLA₂ gælder, at disse lavmolekylære enzymer ud over deres enzymatiske funktion også fungerer ved bin-

ding til proteiner og receptorer [1, 2]. Binding af sPLA₂ til PLA₂-receptorer medierer celledatering med bl.a. efterfølgende aktivering af de intracellulære cPLA₂ og efterfølgende initiering af inflammationskaskaden. Derudover er sPLA₂-binding til receptorer igangsættende for bl.a. neurotoksicitet [3]. Forsøg i menneskeceller med sPLA₂-induktion af cytokinproduktion har vist, at normal sPLA₂ og rekombinant sPLA₂, uden enzymatisk aktivitet, er lige potente [4]. Man forestiller sig derfor, at flere af de funktioner, som man forbinder med sPLA₂, medieres af receptorbinding og ikke af enzymaktivitet.

De mange undertyper af PLA₂ har interessant nok meget forskellig funktion i menneskets fysiologi såvel som ved diverse sygdomme. Der foreligger for tiden kun begrænset forskning om PLA₂, og de mest undersøgte områder er PLA₂'s rolle i inflammation, celledysregulering og apoptose. Der findes flest studier, der omhandler PLA₂'s rolle i cerebrale sygdomme, vaskulære sygdomme og cancer. I øjeblikket er der stor interesse for PLA₂ i mange kliniske sammenhænge. Vores egen forskning omhandler PLA₂'s rolle i øjet, og vi har derigennem stiftet bekendtskab med den generelle PLA₂-forsk-



Figur 1. Fosfolipase A₂ (PLA₂)-spaltning af glycerofosfolipid i anden position med dannelse af lysofosfolipid og frie fedtsyrer (FFA). Den mest almindelige frie fedtsyre i anden position er arachidonsyre (AA), som samtidig er substratet til inflammationskaskaden. AA omdannes via cyclooxygenase-1 og cyclooxygenase-2 (COX) til prostaglandiner og tromboksaner, mens lipoxygenase (LOX) omdanner AA til leukotriener.