



## Formidlingstekst af læge og Ph.d. Ida Ehlers Albertsen - Ph.d. Cup 2021.

### Hvad er venøse blodpropper?

Blodpropper, der opstår i de blodkar, som fører blodet tilbage til hjertet (vener), kaldes venøse blodpropper. Venøse blodpropper dækker både over blodpropper i de dybe vener (dyb venetrombose) samt blodpropper i lungearterierne (lungeemboli). Blodpropper i de dybe vener opstår typisk i benene, men kan også opstå i armene, tarmene eller i hjernen. Mange kender det som den blodprop, man kan få i benet, når man har været ude at flyve i lang tid. Hvis en del af blodproppen i de dybe vener river sig løs, kan den føres videre til lungernes blodkar, hvor det kan have en dødelig udgang.

Venøse blodpropper er en hyppig blodkarsygdom, som hvert år rammer millioner af mennesker på verdensplan. En af hovedbekymringerne efter venøse blodpropper er den høje risiko for efterfølgende ny (recidiv) blodprop i venerne. Recidiv af venøse blodpropper er forbundet med både øget sygelighed og høj dødelighed.

### Den oversete sygdom

Til trods for, at venøse blodpropper er den 3. hyppigste blodkarsygdom, er den ikke ret folkeligt kendt. Globalt set kender 54% til blodpropper i lungearterierne og kun 44% til blodpropper i de dybe vener – til sammenligning kender 88% til blodprop i hjertet og 85% til stroke/slagtilfælde <sup>1</sup>. Alene i Danmark er der hvert år mere end 20.000 henvendelser på hospitaler, der vedrører blodpropper i venerne <sup>2</sup>.

### Det tveæggede sværd

Grundstenen i behandlingen af venøse blodpropper er blodfortyndende medicin – både til at opløse blodproppen i den akutte fase og til at forebygge fornyet (recidiv) blodprop. Til behandlingen af venøse blodpropper er der stor debat omkring, hvor længe patienter skal behandles med den blodfortyndende medicin,



som kan kurere deres blodprop, men samtidig er forbundet med risiko for blødning. Denne afvejning er klinisk vanskelig og har i mange år ligget hen som et ubesvaret dilemma.

Ved brug af de veletablerede danske registre bidrog min Ph.d.-afhandling med ny viden til dilemmaet omkring behandling af venøse blodpropper. Min forskning kan potentielt vise sig banebrydende for fremtidig risikovurdering for denne store patientgruppe.

### **Risikoen for fornyet venøs blodprop**

Blodfortyndende medicin er yderst effektiv til at forebygge fornyede/recidiv af venøse blodpropper, men kan også forårsage svær og potentielt livstruende blødning. Den optimale varighed af behandling med blodfortyndende medicin er uafklaret – primært fordi der er usikkerhed omkring risikoen for recidiv hos den enkelte patient. Internationale retningslinjer anbefaler ikke noget specifikt værktøj til opdeling af risikogrupper, som kan guide beslutningen af behandlingsvarighed, udover en arbitrær opdeling i "provokeret", "uprovokeret" og "cancer-relateret" venøse blodpropper. Ved en "provokeret" venøs blodprop, kan man identificere en faktor/årsag hos patienten, der kan have forårsaget blodproppen. Disse patienter anbefales kortere tids behandling (3 måneder). Under kategorien "provokeret" hører også patienter med kræft. Da patienter med kræft har en særlig høj risiko for venøse blodpropper, behandles de ofte separat i guidelines som "cancer-relaterede" og anbefales blodfortyndende behandling, så længe de har aktiv kræft. Hos ca. halvdelen af patienterne kan man ikke forklare, hvorfor der opstod en venøs blodprop, hvor der så tales om en "uprovokeret" venøs blodprop. Disse patienter anbefales behandling i minimum 6 måneder.

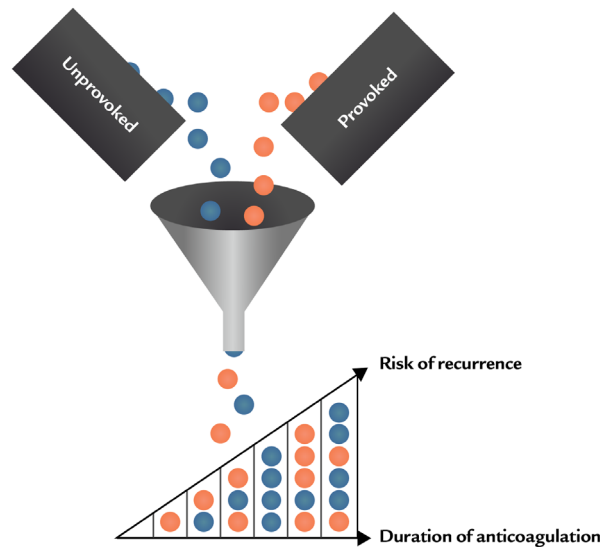
Der er en dog en stor gråzone, hvor denne kategorisering ikke er mulig. Den arbitrære opdeling i retningslinjerne er særdeles vanskelig, da der ikke er nogen entydig definition af, hvornår der præcist er tale om en "provokeret" venøs blodprop.

Formålet med mit første ph.d.-studie var at belyse risikoen for recidiv i forhold til den opdeling af venøse blodpropper man ser i de fleste retningslinjer (provokeret/uprovokeret/cancer-relateret)<sup>3</sup>. Patienter med kræft samt patienter med uprovokeret venøse blodpropper havde den højeste recidiv-risiko på cirka 20% efter 10 år. Mod forventning havde patienter med provokeret venøs blodprop også en høj risiko på mere end 15% efter 10 år. Traditionelt set har man anset patienter med provokeret venøs blodprop for at have lavere risiko for recidiv – hvorfor de kun anbefales kort tids behandling med blodfortyndende medicin i modsætning til de andre grupper.

### **Nyt til værktøjskassen**

Overordnet, viste det sig, at det faktisk var alle patienter-grupper, der havde høj risiko for recidiv. Den risiko-opdeling, der bliver anbefalet i retningslinjerne, hjælper os altså ikke med at udpege de patienter, der trygt

kan stoppe behandlingen ej heller dem - og dem som bør blive i behandling. Sammen med kollegaer fra Tromboseforsknings-gruppen under Harvard Medical School, Boston, USA, hvor jeg var på udenlandsophold, spirede idéen om udviklingen af et nyt værktøj: En model der kunne hjælpe med at estimere risikoen for recidiv, hvorved man kunne få hjælp til den klinisk svære beslutning om varighed af blodfortyndende behandling. Denne model skulle udvikles uden den traditionelle arbitrære opdeling i "provokeret" og "uprovokeret" venøse blodpropper <sup>4</sup>.



I mit andet ph.d.-studie udviklede og internt validerede jeg en klinisk simpel anvendelig model, hvor patienter ud fra sygdoms-karakteristika får et individuelt risiko-estimat, som kan vejlede valget om varighed af behandling, vægtet på baggrund af risikoen for tilbagevenden af sygdommen <sup>5</sup>. Netop et sådant værktøj, har længe været efterspurgt hos læger og behandlere, der beskæftiger sig med blodpropper i venerne. Efter yderligere test af modellen, kan dette værktøj potentielt optimere behandlings strategier for både danske såvel som internationale patienter, der verden over rammes af denne sygdom. Min forhåbning er, at modellen ikke skal være for akademikerne, men den skal hjælpe dem som er syge.

**Hvem henter ikke sin medicin?**

Den blodfortyndende medicin efter en blodprop i venerne kan være livsredende og anbefales til alle patienter. Alligevel er der patienter, der aldrig opstarter den relevante behandling. For at forbedre patienters efterlevelse af lægens anbefaling (compliance) og behandling, undersøgte jeg i mit tredje ph.d.-studie potentielle faktorer, som var gennemgående for patienter, der ikke opstarter blodfortyndende behandling efter første venøse blodpropper <sup>6</sup>. Op mod 24% opstartede ikke blodfortyndende behandling indenfor 30 dage efter udskrivelse. De mest robuste prædiktorer for ikke at påbegynde behandling var demografiske eller relateret til typen af den venøse blodprop, herunder kvinde-køn, ung alder, samt dyb venetrombose (i modsætning til



blodprop i lungearterierne/lungeemboli). Ved at kende til disse faktorer, kan man målrette en indsats overfor dem, som vi ved ikke får opstartet den livsvigtige behandling.

### **Velskrevet, vigtig og ambitiøs**

Min ph.d.-afhandling understreger det fortsatte behov for forbedret behandling og håndtering af patienter med venøse blodpropper. Undervejs i min ph.d. har jeg søgt at øge fokus på blodpropper i venerne, som er en hyppig men desværre også overset sygdom. Senest har jeg med to kollegaer fra Harvard Medical School udgivet et reivew i tidsskriftet JAMA om denne type blodpropper.

Afhandlingen tydeliggør, at recidiv er hyppigt og at mange patienter modtager ingen eller ikke-optimal blodfortyndende behandling. Sammen med andre videnskabelige bidrag, kan studierne i min afhandling bidrage til at optimere behandlingsmønstre med blodfortyndende medicin for de mange patienter med venøse blodpropper.

Bedømmelses-komiteen udpeget til vurdering af min ph.d. kaldte afhandlingen for "velskrevet, vigtig og ambitiøs". Jeg har sat venøse blodpropper på dagsordenen og vist, at det er en hyppig sygdom, hvor vi kan optimere behandlingen. Udover studierne i selve ph.d.-afhandling, har jeg udgivet flere artikler indenfor området i internationalt anerkendte tidsskrifter. Jeg har 16 udgivelser i internationale peer-reviewed tidsskrifter, heraf 10 første-forfatterskaber. Efter tildelingen af ph.d.-graden var jeg først ansat i en post-doc stilling ved Enhed for Trombose og Lægemiddelforskning, Aalborg Universitet og sidenhen fortsat med 20% forskning i kombination med en introduktionsstilling i klinikken. Det er min drøm at fortsætte forskning om venøse blodpropper ved siden af min kliniske karriere. Den viden og læren jeg har opbygget igennem min tid som ph.d.-studerende, har lagt et solidt grundlag for en fremtid med forskning som en naturlig del af livet som læge. Forhåbentlig kan ph.d. Cup 2021 sprede viden om den oversete sygdom endnu mere.

Tak for jeres tid og interesse.

Med venlig hilsen,

Læge Ida Ehlers Albertsen, MD, Ph.d.

Enhed for trombose og lægemiddelforskning, Aalborg.



## Referencer

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-1347. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841
2. RADS Baggrundsnotat VTE 2 af 31. Accessed April 25, 2018. <http://www.regioner.dk/media/2088/vte-baggrundsnotat-bilag-1234567.pdf>
3. Albertsen IE, Nielsen PB, Søgaard M, et al. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism: A Danish Nationwide Cohort Study. *Am J Med*. 2018;131(9):1067-1074.e4. doi:10.1016/j.amjmed.2018.04.042
4. Albertsen IE, Piazza G, Goldhaber SZ. Let's Stop Dichotomizing Venous Thromboembolism as Provoked or Unprovoked. *Circulation*. 2018;138(23):2591-2593. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036548
5. Albertsen IE, Søgaard M, Goldhaber SZ, et al. Development of Sex-Stratified Prediction Models for Recurrent Venous Thromboembolism: A Danish Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2020;120(05):805-814. doi:10.1055/s-0040-1708877
6. Albertsen IE, Goldhaber SZ, Piazza G, et al. Predictors of Not Initiating Anticoagulation After Incident Venous Thromboembolism: A Danish Nationwide Cohort Study. *Am J Med*. 2020;133(4):463-472.e5. doi:10.1016/j.amjmed.2019.08.051