

50 ÅR



MED TROMBOSE OG HÆMOSTASE



Jørn Dalsgaard Nielsen

Videncenter for Antikoagulant Behandling, Hjerterafdeligen, Frederiksberg Hospital

50 ÅR

med trombose og hæmostase

■ Af: **Jørn Dalsgaard Nielsen**, Videncenter for Antikoagulant Behandling, Hjerterafdeligen, Frederiksberg Hospital

Der er sket en fantastisk udvikling inden for området trombose og hæmostase i løbet af de 50 år, jeg har været læge. Der har været bump på vejen, formodede fremskridt, som senere viste sig at være fejltrin. Men det har været fejlurderinger, som vi har lært af, og som har banet vejen for stadigt mere effektiv og sikrere behandling. Dette strejftog gennem årtierne henvender sig primært til yngre læger med interesse for trombose og hæmostase og et ønske om, at kende baggrunden for nutidens rekommandationer.

70'erne

Jeg blev læge i 1972 og blev straks efter eksamen ansat som reservelæge ved medicinsk afdeling, Sundby Hospital, det nuværende Amager Hospital. Det var en afdeling, hvor kardiologi havde en fremtrædende plads, da afdelingen nyligt havde fået et koronarafsnit. I koronarafsnittet kunne man monitorere patienterne og DC-konvertere takyarytmier, men derudover var behandlingsmulighederne stærkt begrænsede i forhold til i dag. Koronarregime bestod i 3 ugers sengeleje med gradvis mobilisering.

De eneste antitrombotiske midler, der var til rådighed for 50 år siden, var ufraktioneret heparin (UFH) og to vitamin K-antagonister (VKA), warfarin og phenprocoumon [1,2]. Antikoagulationbehandling (AK-behandling) med UFH og VKA var blevet brugt ved venøs tromboemboli (VTE) siden Barritt & Jordan i et randomiseret studie i 1960 havde dokumenteret solid effekt heraf, og da man i 1960'erne begyndte at udføre hjerteklapkirurgi med implantation af mekaniske klapper, viste det sig, at livslang AK-behandling var en forudsætning for gunstigt resultat af indgrebet [3,4].

Det var kendt, at acetylsalicylsyre (ASA) havde trombocyt-funktionshæmmende virkning og derfor kunne medføre blødningstendens, men ASA havde dengang endnu ikke fået plads i forebyggelse eller behandling af tromboemboliske sygdomme. Streptokinase og urokinase var kendt som midler, der kunne opløse fibrin og muligvis kunne bruges i behandling af blodpropsygdomme, men det var eksperimentel behandling, som endnu ikke havde fundet vej til daglig praksis.

Den ene af afdelingens to overlæger, Johannes Gormsen, havde i slutningen af 1960'erne været i USA, hvor han havde arbejdet i tromboseforskningscentret i St. Louis under ledelse af Sol Sherry. Centret var især kendt for studier af fibrinolysesystemet [5]. Da Gormsen kom tilbage til Danmark etablerede han et koagulationslaboratorium på Sundby Hospital, hvor jeg var så heldig at få lov at deltage i forskningen. Min opgave blev at lave trombocyt-funktionsundersøgelser, som var noget relativt nyt dengang. Englænderen Gustav Born havde i 1960'erne opfundet

et instrument til undersøgelse af trombocyttaggregation [6]. Man kunne med den metode vise, at mange farmaka havde en hæmmende eller fremmende virkning på trombocytternes aggregationsevne [7-9]. Undersøgelserne var sammen med John Vanes beskrivelse af ASAs virkning på prostaglandinsyntesen og Bengt Samuelssons opdagelse af tromboksaner med til at bane vejen for ASA som et tromboseprofylaktisk middel [10].

I 1977 blev Gormsens koagulationslaboratorium flyttet til København Kommunehospital som en selvstændig enhed. Da jeg havde afsluttet min grunduddannelse på Sundby Hospital og militærtjeneste, fik jeg i 1978 en 1. reservelægestilling i koagulationslaboratoriet. Afdelingen varetog bl.a. ambulant behandling af hæmofili A behandlet med dansk kryopræcipitat fra Serumintitutet. Det tog gerne en halv time at opløse præcipitatet til en grumset væske. Da man fra udlandet kunne få faktor VIII-koncentrater, som hurtigt kunne opløses til en klar væske, blev det efterhånden den foretrukne behandling. Koncentraterne var så nemme at håndtere, at nogle patienter kunne oplæres i selvinjektion i hjemmet, så de slap for at møde 1-2 gange ugentlig i ambulatoriet. I Tyskland var man begyndt at arrangere sommerlejre for hæmofilibørn, hvor de kunne møde lige-stillede, og hvor de i kraft af ekstra faktorprofylakse havde mulighed for at lege som andre børn. Da vi i Danmark fik mulighed for at arrangere sommerlejre for bløderbørn, var jeg læge i lejren de første 7 år [11]. Sommerlejrene, hvor mange blødere har lært at blive selvbehandlere, er stadig en årligt tilbagevendende begivenhed.

Nogle hæmofili A-patienter, især patienter med hæmofili A, udvikler inhiberende antistof mod den faktor, de mangler. Det betyder, at hæmofili A-patienter med kraftig inhibitor ikke længere har effekt af behandling med faktor VIII. I hæmofilicentret i Bonn opdagede dr. Brackmann, at en patient, som havde fået høj dosis FVIII på grund af inhibitorudvikling begyndte at falde i inhibitortiter. Det førte til et samarbejde mellem Brackmann og Gormsen om højdosis FVIII-behandling til induktion af immuntolerance [12]. Selv om det var en kolossalt dyr behandling, blev den anvendt mange steder de følgende årtier.

Glæden over den effektive forebyggelse af blødning med faktorkoncentrater vendte gradvis i løbet af 1970'erne, da det blev klart, at leversvigt var blevet en hyppigere dødsårsag end blødning hos hæmofili A-patienter. Faktorkoncentraterne, som blev fremstillet af tusinder af plasmaportioner, kunne overføre hepatitis og andre virusinfektioner, hvis blot én af plasmaportionerne var inficeret [13]. For at nedbringe

smitterisikoen begyndte man i udlandet at screene donorer for hepatitis og virusinaktivere koncentraterne ved varmebehandling. I Danmark var man i Nordisk Gentofte begyndt at fremstille faktorkoncentrater, og hæmofilicentrene fik påbud om at bruge de danske koncentrater, som dog hverken var varmebehandlet eller fremstillet af screenet plasma. Det skulle det følgende årti få katastrofale følger.

I 1970'erne var fibrinolyseforskning et af det hotteste område inden for trombose og hæmostase. I Danmark fortsatte Gormsen de studier af nedbrydningsprodukter af fibrinogen og fibrin, som han havde påbegyndt i USA [14]. Det førte senere til udvikling af D-dimer-analysen. Sten Müllertz, som var overlæge på Klinisk Kemisk afdeling på Blegdamsospitalet, studerede også det fibrinolytiske system, hvilket bl. a. førte til opdagelse af α_2 -antiplasmin [15,16]. De to overlæger opfattede hinanden som konkurrenter og talte ikke sammen. På Gentofte Amtssygehus havde Bo Jacobsen etableret et koagulationslaboratorium i forbindelse med indførelse af hjertekirurgi. Han var begyndt at interessere sig for fibrinolysebehandling med streptokinase. Det var også en behandling, som Gormsen forskede i, og Bo Jacobsen blev derfor også anset for en konkurrent, som man ikke skulle dele oplysninger med [17,18]. Jeg husker 1970'erne som en periode med mistillid til kolleger og manglende samarbejde mellem københavnske koagulationsenheder. Jeg fik det selv at føle, da jeg med henblik på videre uddannelse søgte stilling i kardiologisk afdeling, Hvidovre Hospital. Fra da af blev jeg nægtet adgang til mine upublicerede forskningsresultater i koagulationslaboratoriet.

80'erne

I slutningen af 1970'erne havde flere studier vist, at man ved intrakoronar injektion af streptokinase kunne opnå rekanalisering af en okkluderet koronararterie og reduktion af infarktstørrelsen [19,20]. Andre viste, at det samme kunne opnås ved hurtig intravenøs infusion af en høj dosis streptokinase. Da jeg startede i kardiologisk afdeling på Hvidovre Hospital, foreslog jeg, at vi skulle afprøve behandlingsprincippet [21]. Afdelingen blev dermed den første i Danmark, der afprøvede intravenøs streptokinase (1,2 mio. IE/1 time) ved akut myokardieinfarkt [22,23].

I løbet af 1980'erne kom der stigende interesse for invasiv behandling af AMI. De første vellykkede bypass-operationer for iskæmisk hjertesygdom blev udført i Cleveland Clinic i USA, hvor den argentinske hjertekirurg Favaloro i 1967

begyndte at anvende v. saphena-graft ved *Coronary Artery Bypass Graft* (CABG) kirurgi. Han opnåede herved bedre resultater end ved medicinsk behandling [24]. Ballonkateret blev opfundet af den schweiziske læge Andreas Gruenzig og anvendt første gang til perkutan transluminal coronar angioplastik (PTCA) i 1977, hvor en patient med en LAD-stenose og svær anstrengelsesbetinget angina pectoris blev symptomfri efter behandlingen [25]. De følgende år viste det sig, at PTCA jævnligt kun havde forbigående effekt, idet der efter nogen tid kunne opstå restenose i det dilaterede kar. Man kunne så vælge at gentage PTCA eller foretage CABG. Flere randomiserede studier viste sammenlignelige resultater af de to invasive procedurer [26]. Metoderne blev videreudviklet i løbet af årtiet med indførelse af brug af a. mamaria interna ved CABG og implantation af stents efter PTCA [26].

Det blev allerede i 1950 foreslået, at ASA muligvis kunne forbygge udvikling af akut myokardieinfarkt (AMI) [27]. De første undersøgelser var dog for små til at kunne dokumentere dette. Større studier i 1980'erne viste overbevisende effekt ved AMI, ustabil angina og iskæmisk cerebrovaskulær sygdom [28-30]. I de tidlige studier havde man anvendt ASA i doser på 1-1,5 g dgl. Senere blev man klar over, at 75 mg dgl. var tilstrækkeligt til at opnå fuld trombocytthæmmende effekt af ASA [30,31].

Det var i 1980'erne, at man begyndte at overveje, hvordan man bedst kunne forebygge emboliske komplikationer ved atrieflimren [32]. På Herlev Hospital tog John Godtfredsen og Palle Petersen med AFASAK-studiet initiativ til en randomiseret undersøgelse med VKA versus ASA versus placebo til patienter med kronisk atrieflimren. Studiet viste, at VKA førte til signifikant lavere incidens af embolier end ASA og placebo (1,5% vs. 6,0% vs. 6,2%) [33]. Dette skelsættende studie blev det første i en lang

række randomiserede undersøgelser verden over af VKA, ASA og placebo ved atrieflimren og har dermed medvirket til, at antikoagulationsbehandling har fået en fast plads i behandlingen af atrieflimren [34].

Warfarin blev lanceret i 1941 som rottegift [1]. Det var først i løbet 1950'erne, at det blev almindeligt at bruge det ved behandling af blodpropsygdomme. Ved dosering af warfarin stiledede man efter en 2-3 gange forlængelse af protrombintiden (PT). Leon Poller publicerede i 1982 resultaterne af en international survey-undersøgelse, som viste, at man i USA og Canada anvendte væsentligt højere doser af warfarin end i Storbritannien til trods for, at man stiledede efter samme PT-forlængelse [35]. Den væsentligste årsag til forskellen viste sig at være, at man i USA og Canada brugte kaninhjernetromboplastin ved udførelse af PT, mens man i Storbritannien brugte tromboplastin fra human hjerne. Resultaterne førte til, at WHO begyndte at fremstille en international reference tromboplastin, som kunne anvendes til at opnå sammenlignelige analyseresultater ved beregning af den internationale normaliserede ratio, $INR = \left(\frac{\text{patient PT}}{\text{normal PT}}\right)^{ISI}$, hvor ISI (International Sensitivity Index) er et udtryk for tromboplastinets aktivitet [135]. INR til kontrol af VKA-behandling blev indført i Danmark i 1980'erne, og det har siden givet mulighed for en væsentligt sikrere styring af VKA-behandling [36].

Blandt danske hæmofilpatienter bredte der sig i begyndelse af 1980'erne en stigende bekymring for, at de kunne blive ramt af en ny type virusinfektion, HTLV-III, senere kendt som HIV-virus, der havde vist sig at kunne overføres med blodprodukter. Bekymringen var i høj grad relevant, da Danmark på det tidspunkt havde den højeste incidens af AIDS i Europa, og da sundhedsmyndighederne i et forsøg på at gøre Danmark selvforsynende med faktorpræparater påbød, at patienterne i videst muligt omfang skulle behand-

les med danske præparater [37]. Nordisk Gentofte, som havde monopollignende status på fremstilling af danske faktorkoncentrater, så sig ikke i stand til på kort sigt at indføre varmebehandling eller andre virusinaktiveringsprocedurer. Jeg skrev derfor i et læserbrev, at de danske bløderpatienter føler sig som tvungne deltagere i "russisk roulette" [38]. Sundhedsstyrelsen fandt ikke anledning til umiddelbar handling, men oplyste i svar på læserbrevet, at de ville følge udviklingen og løbende tage stilling til de nævnte forholdsregler. I løbet af 1980'erne blev 177 danske blødere smittet med hepatitis C og 91 med HIV, hvoraf 68 døde af AIDS. Sundhedsmyndighedernes sendrægtighed førte senere til en retssag og en erstatningsfond for de smittede blødere, omtalt som "blødersagen" [39].

I 1970'erne var der stigende interesse for forebyggelse af postoperativ venøs tromboemboli (VTE), da man ved hjælp af ^{125}I -fibrinogen uptake test (FUT-test) efter større operationer kunne vise, at op mod halvdelen af patienterne udviklede trombedannelser i benene postoperativt [40]. Som VTE-profylakse afprøvede man ufraktioneret heparin (UFH), VKA, ASA og dextran. Lavdosis UFH (5.000 IE x 2-3 dgl.) endte med at blive den hyppigst anvendte form for perioperativ tromboseprofylakse [41]. Da man i 80'erne begyndte at fraktionere UFH, opdagede man, at fraktioner med en molvægt omkring 5.000 Dalton primært hæmmede faktor X og havde en længere halveringstid end UFH, hvilket betød, at man kunne nøjes med en enkelt injektion daglig. Et stort antal lægemiddelfirmaer begyndte at producere lavmolekylære hepariner (LMH): dalteparin, enoxaparin, tinzaparin, nadroparin, certoparin, reviparin etc., og de følgende år blev der udført hundredevis af studier med LMH [42]. Til påvisning af postoperativ dyb venetrombose (DVT) valgte mange at gå tilbage til flebografi frem for FUT-test, som havde vist sig ofte at påvise minimale trombedannelser, som var uden praktisk betydning for det videre forløb [43].

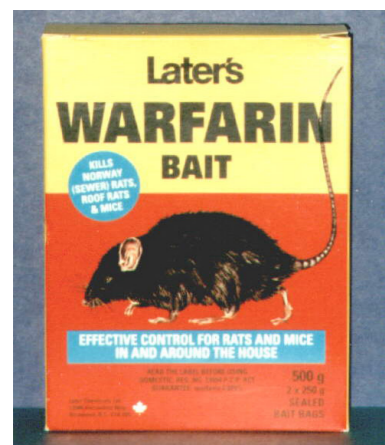
Ordet *trombofili* blev lanceret af Olav Egeberg i 1965 i forbindelse med hans påvisning af antitrombinmangel som årsag til hyppig forekomst af VTE i en norsk familie [44]. Først i perioden omkring 1980'erne fandt man flere arvelige VTE-disponerende koagulationsforstyrrelser. De havde det til fælles, at de alle førte til øget aktivitet af faktor V og VIII. Stenflo isolerede protein C (kaldet sådan, fordi det blev elueret som den tredje top ved ionbytter-kromatografi), der viste sig at kunne aktivere faktor V og VIII [45]. Et andet protein, der viste sig at fungere som kofaktor for protein C, blev isoleret af Earl Davies gruppe i Seattle. Det blev benævnt protein S efter byens navn og blev videre undersøgt af bl.a. Frederick Walkers gruppe i

Indiana [46]. I Malmö undersøgte Björn Dahlbeck en familie, hvor flere familiemedlemmer havde recidiverende VTE. Fælles for patienterne var *aktiveret protein C resistens*, idet tilsætning af aktiveret protein C (APC) til blodprøver ikke medførte forlængelse af APTT som hos raske personer, og protein S-mangel kunne udelukkes [47]. Bertina et al. i Leiden fandt, at årsagen til APC-resistens var en mutation i faktor V (FV G1691A, også kaldet faktor V Leiden), som betød, at FV var resistent for inaktivering af protein C [48].

90'erne

Påvisningen af forskellige risikofaktorer for VTE i 1980'erne blev det følgende årti fulgt op af studier, hvor man fandt talrige andre VTE-disponerende risikofaktorer: protrombinvariant G20210A medførende forhøjet plasmakoncentration af protrombin (FII), hyperhomocysteinæmi, forhøjede værdier af FVIII, FIX, FXI, fibrinogen, von Willebrand faktor, trombin activable fibrinolysis inhibitor (TAFI) samt blodtype non-0 [49-53]. Fælles for de seneste fund var dog, at de nye VTE-disponerende faktorer alle var ledsaget af en lavere risiko for VTE end de tidligere påviste. Mange steder verden over begyndte man at foretage omfattende trombofiliscreeninger på patienter med VTE, selv om de terapeutiske konsekvenser heraf var uafklarede [53].

1990'erne var et årti med fokus på udvikling af nye trombocytffunktionshæmmende midler som alternativ eller supplement til ASA-behandling. I begyndelsen af 1990'erne kom tre glykoprotein (GP) IIb/IIIa hæmmere: 1) abciximab, som var Fab-fragment af et humaniseret monoklonalt antistof rettet mod GPIIb/IIIa-receptoren, 2) eptifibatid, et cyklisk heptapeptid deriveret fra et klapperslangeprotein indeholdende aminosyresekvensen Lys-Gly-Asp og 3) tirofiban, et lille molekyle designet til at blokere for binding af Lys-Gly-Asp-sekvensen, der er ansvarlig for binding af fibrinogen og von Willebrand faktor til GPIIb/IIIa-receptoren [54]. Kliniske studier viste sammenlignet med ASA øget forekomst af blødning, men dog signifikant nettogevinst ved behandling af ustabil angina og AMI [55,56]. Alle tre GPIIb-IIIa-hæmmere skulle gives intravenøst. Senere blev der udviklet orale GPIIb-IIIa-hæmmere, men disse viste sig overraskende at give øget trombosetendens eller være uden virkning [57]. Man havde ventet, at GPIIb-IIIa hæmmerne ville være alle andre trombocytffunktionshæmmere overlegne, da man med disse kunne hæmme *the final pathway* i trombocyttaggregationsprocessen, men en ny type farmaka skulle vise sig at have større kliniske fordele.



Warfarin blev lanceret i 1941 som rottegift

Det var først i løbet 1950'erne, at det blev almindeligt at bruge det ved behandling af blodpropsygdomme. Ved dosering af warfarin stiledede man efter en 2-3 gange forlængelse af protrombintiden.

Da det franske medicinalfirma Sanofi i 1970'erne søgte at udvikle et nyt effektivt NSAID-præparat fandt de en thienopyridin analog, ticlopidin, som i dyreforsøg ganske vist var uden antiinflammatorisk eller smertestillende effekt, men var interessant, da stoffet havde en kraftig trombocyt-funktionshæmmende virkning [58]. Undersøgelser viste, at ticlopidin kunne forebygge arterielle tromboser, og det blev markedsført under navnet Ticlid®. Det blev dog kun anvendt i begrænset omfang, da det viste sig, at det hos nogle kunne medføre svær trombocytopeni og eventuelt pancytopeni [59]. Sanofi fortsatte med undersøgelse af thienopyridiner og fandt en analog, hvor S-isomer-en havde en kraftigere virkning end ticlopidin, og hvor mulig skadelig virkning syntes lokaliseret til R-isomer-en. S-isomer-en blev isoleret og lanceret som clopidogrel [58]. Med fremkomsten af clopidogrel startede en ny æra inden for trombocyt-funktionshæmning. Da clopidogrel blev udviklet, kendte man ikke virkningsmekanismen, men man var klar over, at clopidogrel var et prodrug, og at hæmningen af trombocyt-funktionen skyldtes metabolitter af clopidogrel. Først senere blev det opdaget, at det drejede sig om hæmning af trombocyt-ternes ADP-receptor (P2Y₁₂-receptor) [60].

CAPRIE var den første store randomiserede undersøgelse med clopidogrel 75 mg dgl. versus ASA 325 mg dgl. [61]. I studiet indgik 19.185 patienter med enten nyligt AMI, iskæmisk apopleksi eller symptomatisk perifer arteriel insufficiens. Efter opfølgning i 1-3 år fandt man sjældnere forekomst af det primære endepunkt (iskæmisk apopleksi, AMI eller vaskulær død) blandt patienter, der fik clopidogrel (relativ risikoreduktion (RRR) 8,7%; 95% CI 0,3-16,5; p = 0,043). Undersøgelsen viste desuden, at clopidogrel ikke som ticlopidin medførte knoglemarvshæmning, og endvidere var det en fordel, at clopidogrel modsat GPIIb-IIIa-hæmmerne kunne gives peroralt og anvendes til langtidsbehandling.

I Danmark var det blevet almindeligt at give trombololysebehandling ved AMI med symptomvarighed under 12 timer. Et nyt rekombinant, fibrinspecifikt trombololysemiddel, alteplase, var blevet lanceret i slutningen af 1980'erne, og det var forventet, at det på grund af den høje affinitet til fibrin ville være meget mere effektivt og sikkert end streptokinase, som i nogle tilfælde kunne være ineffektivt på grund af strptokokantistoffer og i andre tilfælde kunne medføre allergiske reaktioner. Alteplase medførte da også hurtigere trombenedbrydning, men flere store randomiserede undersøgelser viste ingen forskel på mortaliteten ved de to behandlingsregimer [62]. Streptokinase medfører sammenlignet med alteplase kraftigere fibrinogenolyse og dermed dels et kraftigere fald i fibrinogen og dels øget dannelse af fibrinogen-degradationsprodukter. Begge dele har antitrombotisk virkning. Først da man indførte accelereret alteplaseregime (1½ time vs. 3 timer) medførende øget fibrinogenolyse kombineret med heparininfusion og ASA, kunne man vise, at alteplase gav bedre resultater end streptokinase og derivater deraf [63,64].

I 1997 blev resultaterne af DANAMI publiceret. DANAMI var en dansk multicenterundersøgelse, hvor patienter med trombololysebehandlet AMI og postinfarkt iskæmisk hjertesygdom blev randomiseret til invasiv strategi (PTCA eller CABG) og konservativ behandling. Studiet viste, at den invasive strategi medførte signifikant færre reinfarkter, færre indlæggelser for ustabil angina og lavere prævalens af anstrengelsesbetinget angina [65]. Studiet gav dermed et bevis for at invasiv strategi er relevant ved reversibel iskæmi efter AMI.

Hæmofilipatienter kunne i 1990'erne begynde at imødesee en lysere fremtid efter de katastrofale år med HIV, AIDS og hepatitis. Med donorscreening og brug af forskellige virusinaktiveringsmetoder ved fremstilling af plasmade-

riverede faktorkoncentrater kunne man tilbyde sikrere behandling, og med fremkomsten af rekombinante faktorkoncentrater kunne man omsider helt undgå overførsel af virusinfektioner ved behandlingen [66,67].

Den betydelige aktivitet inden for trombose- og hæmostaseområdet i 1990'erne gav anledning til, at jeg og andre læger fandt tiden inde til at etablere et forum, hvor vi kunne udveksle erfaringer og ideer til projekter. En initiativgruppe bestående af lægerne Peer Wille-Jørgensen, Kaj Winther Hansen og undertegnede indkaldte til møde den 23. januar 1991 på Bispebjerg Hospital, hvor 29 fremmødte læger besluttede at etablere Københavns Trombose og Hæmostasegruppe (KTH). KTH arrangerede videnskabelige møder med deltagelse af danske og udenlandske foredragsholdere og fik hurtigt fordoblet antallet af medlemmer. I 1993 fandt vi grundlag for at etablere en landsdækkende forening. Det førte til oprettelse af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) ved stiftende generalforsamling 8. december 1993 [68].

00'erne

Clopidogrel, som i 90'erne blev introduceret i behandlingen af akut koronart syndrom (AKS) i kombination med ASA, viste sig de følgende år at medvirke til signifikant bedre resultater af perkutan koronar intervention (PCI, tidligere kaldet PTCA), bl.a. på grund af nedsat risiko for stenttrombose. Den gunstige virkning af den kombinerede behandling blev bl.a. vist i studierne PCI-CURE og CREDO [69,70]. I løbet af årtiet kom to nye P2Y₁₂-hæmmere på markedet, prasugrel og ticagrelor, hvoraf sidstnævnte var en ny type P2Y₁₂-hæmmer (cyclopentyltriazolopyrimidin-derivat), som ved direkte, reversibel binding til P2Y₁₂-receptorerne kunne medføre en næsten fuldstændig hæmning af ADP-induceret trombocyttaggregation [71]. Klinisk viste randomiserede undersøgelser, at både prasugrel og ticagrelor kunne forebygge iskæmiske endepunkter ved AKS mere effektivt end clopidogrel [72,73]. Ticagrelor viste sig hos nogle patienter at medføre let til moderat dyspnø uden tegn på hjerteinsufficiens eller lungesygdom [74]. GPIIb/IIIa-hæmmerne, som blev brugt meget i starten af PCI-æraen i kombination med ASA og senere med clopidogrel, blev efter fremkomsten af de nye P2Y₁₂-hæmmere kun anvendt sjældent, dels for at undgå perioperativ blødning og dels, fordi P2Y₁₂-hæmmerne fører til reduceret aktivering af GPIIb/IIIa-receptorerne [75,76].

Clopidogrel blev også anvendt til primær og sekundær forebyggelse af non-embolisk, iskæmisk apopleksi, enten som monoterapi eller i kombination med ASA. Kombinationsbehandling blev frarådet efter de første undersøgelser på grund af øget hyppighed af blødning, herunder hæmoragisk transformation af infarkt, men senere studier viste god effekt af kombinationen ved behandling af transitorisk cerebral iskæmi (TCI) i op til 90 dage [77]. Efter tre måneders behandling anbefalede man skift til monoterapi, da der på grund af blødningsrisikoen ikke længere var nogen nettogevinst af kombinationsbehandlingen.

Trombololysebehandling ved iskæmisk apopleksi blev forsøgt allerede i 80'erne med streptokinase. Behandlingen førte ofte til hæmoragisk transformation og undertiden svær forværring af patientens tilstand. Trombololysebehandling fik fornyet interesse efter fremkomsten af alteplase og erkendelse af, at gunstige resultater kun kunne opnås, hvis behandlingen blev givet inden for de første 3-4,5 timer efter apopleksiens opståen [78-80].

DANAMI-2 var en dansk undersøgelse, hvor 1.421 patienter med ST-elevationsmyokardieinfarkt (STEMI) blev randomiseret til PCI eller trombololysebehandling med alteplase [81]. EKG efter 4 timer viste samme fordeling af total, partiel og ingen regression af ST-elevation i de to grupper (40%, 40%, 20%). Patienterne blev fulgt i 4 år, og det viste sig, at regression af ST-elevationen havde signifikant betydning for mortaliteten blandt de trombololysebehandlende, men var uden betydning for de PCI-behandlede. Der var dog ingen forskel på den samlede mortalitet i de to grupper.

Mens jeg var formand for DSTH, meddelte Sundhedsstyrelsen i 2003, at der i forbindelse med ny specialelægeændring ville blive mulighed for at nedlagte specialer og andre fagområder kunne søge om fagområdegodkendelse. Vi nedsatte en arbejdsgruppe, der udformede en ansøgning. Og denne blev godkendt i 2004. Fagområdebeskrivelse er senere blevet opdateret [82].

Selv om indførelsen af INR til kontrol af VKA-behandling havde betydet en væsentlig sikrere styring af behandlingen, var det stadig et problem, at patienterne skulle møde til jævnlig blodprøvekontrol på hospital eller hos egen læge. Da Roche Diagnostics i 1990'erne lancerede et lille apparat, CoaguCheck, til kontrol af INR på en bloddråbe appliceret på en teststrimmel, åbnede det mulighed for, at patienterne selv kunne kontrollere deres behandling. Da professor Michael Hasenkam i Århus i 1997 fandt nogenlunde sammenhæng mellem CoaguCheck-INR og konventionel INR, startede vi i Koagulationslaboriet



Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

I 1993 fandt vi grundlag for at etablere
en landsdækkende forening. Det førte til oprettelse
af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase.



Mit kontor på Gentofte Amtssygehus

på Gentofte Amtssygehus tilsvarende forsøg og fandt acceptabel korrelation mellem resultaterne af de to målemetoder, idet resultaterne kun i 2% af tilfældene ville have givet anledning til ændret dosering [83]. Der er siden kommet flere nye versioner af CoaguChek med stadig bedre korrelation til laboratorie-INR. En metaanalyse i Lancet af 14 randomiserede undersøgelser af selvstyret versus konventionelt styret VKA viste, at patienter i selvmonitoreret behandling havde signifikant lavere risiko for tromboemboliske tilfælde (Odds ratio (OD) 0,45; 95% CI 0,30-0,68), lavere mortalitet (OD 0,61; 95%CI 0,38-0,98) og sjældnere blødninger (OD 0,65; 95% CI 0,42-0,99) [84]. Siden har selvmonitorering med ugentlig kontrol af INR været anset for den sikreste kontrol af VKA-behandling hos patienter, der ønsker og evner egen varetagelse af behandlingen.

Omkring årtusindskiftet blev en række nye antikoagulantia introduceret: fondaparinux, bivalirudin, argatroban, drotrecogin alfa (aktiveret protein C), lepirudin (rekombinant hirudin) og melagatran. Alle disse farmaka skulle gives intravenøst, men af trombinhæmmeren melagatran lykkedes det at fremstille et prodrug, ximelagatran, som man opnåede lovende resultater med [85]. Efter adskillige undersøgelser var resultaterne så lovende, at man forventede, at ximelagatran ville blive afløseren af VKA.

Ximelagatran blev markedsført i Danmark i 2004, men blev tilbagetrukket af Astra i 2006, da der var registreret flere tilfælde af leversvigt, som kunne opstå pludseligt og uforudsigeligt efter flere måneders behandling [86].

Andre orale antikoagulantia kom til de følgende år: Trombinhæmmeren dabigatran etexilat og FXa-hæmmerne rivaroxaban, apixaban og edoxaban. Samlet blev de benævnt NOAK (nye orale antikoagulantia), senere DOAK (direkte orale antikoagulantia). I de indledende studier blev de alle som følge af erfaringerne med ximelagatran testet omhyggeligt for leverpåvirkning og kunne frikendes herfor.

10'erne

Det blev årtiet, hvor DOAK-præparaterne for alvor gjorde deres indtog. Patienter med VTE eller non-valvulær atrieflimren, som hidtil var behandlet med VKA, kunne nu få en behandling, der ikke krævede hyppig blodprøvekontrol og regulering af dosis. Tidligt i perioden forventede man, at DOAK helt ville overflødiggøre VKA, men undersøgelser viste, at VKA stadig burde anvendes

til bl.a. patienter med mekaniske hjerteklapproseser og antifosfolipidsyndrom [87,88]. Ifølge www.medstat.dk faldt forbruget af VKA 38% i løbet af årtiet, men det samlede forbrug af orale antikoagulantia steg 225%. Stigningen skyldes sikkert, at langt flere kunne tilbydes AK-behandling, da DOAK-præparaterne er forbundet med lavere blødningsrisiko.

DOAK-præparaterne har alle en halveringstid på omkring 10 timer. Man frygtede, at det kunne føre til problematisk blødning ved traumer, akut kirurgi eller overdosering, da der ikke fandtes specifikke antidoter. Protrombinkomplekskoncentrat (PCC) kunne dog i kraft af dets prokoagulante virkning anvendes som uspecifik antidot ved behandlingskrævende blødning [89]. I 2015 kom idarucizumab, som er fab-fragmentet af et humaniseret monoklonalt antistof mod dabigatran. Med 5 g i.v. kunne man på få minutter ophæve virkningen af dabigatran [90]. Som specifik antidot mod FXa-hæmmerne introducerede man i 2019 andexanet alfa. Det er en rekombinant modificeret udgave af FXa med høj affinitet til FXa-hæmmerne, men uden evne til at aktivere protrombin. Andexanet alfa har en halveringstid på kun 30-60 minutter, så med den anviste ret kostbare infusion over 2 timer kunne man forbigående ophæve effekten af FXa-hæmmerne, hvorefter den hurtigt vendte tilbage til samme niveau som ved spontan elimination [91]. I flere studier fandt man, at andexanet alfa efter elimination af FXa-hæmmeren medførte højere risiko for trombose end efter behandling med PPC [92,93]. PCC forblev derfor indtil videre det foretrukne middel ved svær blødning hos patienter i anti-FXa-behandling.

Allerede i 1970'erne havde man i flere små studier vist god effekt af systemisk trombolyselbehandling ved massiv lungeemboli (LE). Dengang anvendte man streptokinase eller urokinase. Med introduktionen af alteplase og dets gunstige effekt ved AMI opstod der fornyet interesse for trombolyselbehandling af LE. En metaanalyse fra 2004 tydede dog på, at trombolyselbehandling sammenlignet med AK-behandling kun reducerede mortaliteten hos patienter med de sværeste tilfælde af LE, i dag kaldet højrisiko LE [94]. Et studie af Konstantinides et al. i 2002 med alteplase til patienter med intermediær høj risiko LE havde givet lovende resultater, men et efterfølgende større randomiseret studie med tenecteplase på en tilsvarende patientkategori viste øget incidens af blødninger og ingen mortalitetsgevinst [95,96]. En metaanalyse af incidensen af blødningskomplikationer med forskellige fibrinolytika ved trombolyselbehandling af LE viste, at alteplase medførte signifikant færre blødninger end de øvrige fibrinolytika [97].

Systemisk trombolyselbehandling var siden 1970'erne også anvendt til behandling af DVT, men selv om behandlingen kunne forebygge udvikling af posttrombotisk syndrom (PTS), fandt mange risikoen for alvorlige blødningskomplikationer for høj til, at behandlingen kunne anbefales. Forsøg med regional behandling via kateter i v. femoralis viste, at man herved kunne opnå revaskularisering med meget lavere doser af alteplase end ved systemisk behandling og dermed lavere blødningsrisiko. Der blev i løbet af årtiet fortaget mange studier med meget varierende resultater på grund af forskelle med hensyn til inklusionskriterier, dosering af fibrinolysemiddel, anvendte katetre, stenting af stenoser og efterbehandling. Det var forventet, at det store randomiserede ATTRACT-studie med kateterdirigeret trombolysel (CDT) versus AK-behandling ved DVT ville give en endelig vurdering af effekten af CDT, men det blev et magert resultat og snarere en demonstration af, hvor forskelligt CDT kan udføres [98]. I Danmark opnåede vi meget gunstige resultater ved behandling af iliofemoral DVT med CDT [99].

Indtil omkring årtusindskiftet var det almindeligt at give AK-behandling i 3 måneder til patienter med VTE. I 1990'erne begyndte man at undersøge betydningen af behandlingsvarigheden for recidiv af VTE. En oversigtsartikel med resultater af studierne viste, at der ikke var forskel på recidivhyppigheden efter 3 sammenlignet med 6-27 måneder, men recidiver forekom hyppigere ved <3 måneders behandling [100]. Man fandt endvidere, at recidivrisikoen var lavere ved isoleret distalt DVT versus proksimal DVT og ved provokeret VTE versus uprovokeret VTE. *Global Anticoagulant Registry in the Field - Venous Thromboembolism* (GARFIELD-VTE) blev etableret i 2016 som et prospektivt, multicenter, observationelt studie, der skulle samle data vedrørende diagnostik og behandling af 10.000 VTE-patienter i 500 centre verden over med opfølgning i mindst 3 år [101]. Der er siden kommet en række artikler fra GARFIELD-VTE om betydningen af forskellige forhold for forløbet af VTE. I 2018 udkom en metaanalyse af samtlige studier af recidivhyppighed ved uprovokeret VTE skrevet af alle forfatterne af de oprindelige studier [102]. Analysen viste, at recidivhyppigheden efter 3 eller flere måneders behandling er ca 10% et år efter behandlingsophør stigende til 30-40% efter 10 år, højest hos mænd. Man fandt indikation for, at nogle patienter burde have livslang tromboseprofylakse, men det var uklart hvilke.

DANAMI-3 var et dansk randomiseret, multicenterstudie af 3 PCI-teknikker ved STEMI [103]. PCI-behandling af samtlige koronararterier med >50% stenose medførte sammenlignet med behandling alene af den infarktrelaterede arterie

signifikant færre genindlæggelser til fornyet PCI [104]. Det blev endvidere undersøgt, om udsættelse af stenting af en åbnet konorararterie eller postkonditionering med iskæmi vekslende med reperfusion i 4 perioder a 30 sekunder kunne reducere infarktudviklingen, men det fandtes der ikke holdepunkter for [105,106].

Behandling af iskæmisk apopleksi, som tidligere havde bestået i kærlig pleje og genoptræning, var med indførelse af trombolyselbehandling blevet et område, der krævede hurtig indsats – "time is brain" blev et ofte brugt slogan. Sideløbende med trombolyselbehandling begyndte man også at anvende katetre til trombektomi [107]. Det viste sig, at man kunne opnå gode resultater med trombektomi alene, altså uden trombolyselbehandling, og oven i købet en behandlingsmæssig nettogevinst efter helt op til 24 timers symptomvarighed [108].

Den markante effekt af DOAK til forebyggelse af apopleksi ved atrieflimren gav forventning om, at tilsvarende behandling måtte kunne anvendes til sekundær forebyggelse af embolisk apopleksi af ukendt årsag [109]. To store randomiserede studier med henholdsvis rivaroxaban og dabigatran versus ASA gav dog ikke holdepunkter herfor og førte alene til hyppigere blødningskomplikationer [110,111].

Med indførelsen af rekombinante faktorkoncentrater til behandling af hæmofili kom også muligheden for at modificere faktorerne med henblik på at opnå længere halveringstid. Med forskellige metoder (fc-fusion, albumin-fusion, PEGylering m.v.) lykkedes det at fremstille præparater med forlænget halveringstid, så profylakse og behandling kunne klares med færre injektioner [112].

Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) kan beskrives som den sværeste udfordring inden for trombose og hæmostase. DIC er ikke en sygdom i sig selv men et sekundært fænomen, som kan optræde ved mange forskellige tilstande, f.eks. svær sepsis, større traumer og cancer. Min interesse for DIC blev vakt, efter at jeg havde oplevet nogle tilfælde af svær sepsis og død trods relevant terapi i intensiv afsnit. Jeg kom i kontakt med den hollandske læge Marcel Levi, som på det tidspunkt var en af verdens mest DIC-kyndige [113]. Det førte til, at jeg senere fik plads i Scientific and Standardization Committee on DIC under det internationale trombose og hæmostaseselskab (ISTH). Komiteen lavede en oversigt over sygdomme og tilstande, der kunne føre til forskellige former for DIC og desuden et scoringssystem til at stille diagnosen DIC [114,115]. Der er i tidens løb fremlagt mange behandlingsforslag, men DIC er stadig en livstruende tilstand.

20'erne

Årtiet startede med en svær pandemi, som man ikke havde set magen til siden "den spanske syge" i 1918-20. Mens den spanske syge var en svær influenzaepidemi, skyldtes den ny pandemi en hidtil ukendt variant af et coronavirus, SARS-CoV-2. Sygdommen fik navnet COVID-19 (af engelsk coronavirus disease 2019). COVID-19 medførte hos de fleste symptomer som ved svær influenza, men en påfaldende stor del af patienterne udviklede symptomer på pneumoni, som krævede intensiv behandling og respiratorstøtte. Allerede tidligt under pandemien blev det klart, at sygdommen ofte førte til svær immunreaktion og trombosedisponerende forandringer i blodprøver, og man fandt øget incidens af tromboemboliske sygdomme hos indlagte patienter [116,117]. Af hæmostaseforandringer var forhøjet D-dimer den hyppigst forekommende, og forhøjet D-dimer samt forskellige inflammationsparametre fandtes korreleret til risikoen for letalt forløb [118]. Trods markant øget D-dimer opfyldte dog kun få patienter ISTHs kriterier for DIC [118]. LMH og visse antivirale midler viste sig at kunne reducere mortaliteten hos indlagte patienter med COVID-19 [119]. Først efter 7 millioner dødsfald samt udvikling af vacciner og opnåelse af flokkimmunitet i befolkningerne er pandemien nu ved at være under kontrol [120]. Vi bør dog altid være beredt på nye pandemier [121].

De orale FXa-hæmmere er blevet de hyppigst anvendte antikoagulantia, selv om vi stadig mangler en effektiv specifik antidot. Forsøg med 2 nye anti-FXa-antidoter pågår [122]. Ciraparantag er et D-argininderivat, som oprindeligt blev udviklet som antidot mod LMH. Det viste sig, at det også via non-kovalente hydrogenbindinger kan ophæve virkningen af DOAK-præparaterne, og fase-II studier har givet lovende resultater [123]. En praktisk, men overkommelig udfordring er, at virkningen af ciraparantag kun kan påvises i blod uden tilsat antikoagulant, da citrat, oxalat, EDTA og heparin interagerer med ciraparantag [124]. VMX-C001, der er i fase-I-studie, er ligesom andexanet alfa en rekombinant modificeret udgave af FXa med høj affinitet til FXa-hæmmerne, men uden evne til at aktivere protrombin. I modsætning til andexanet alfa fører infusion af VMX-C001 ikke til fald i *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), og man håber derfor, at behandlingen sjældnere vil føre til øget tromboserisiko ved ophør med infusionen [122].

Talrige studier har vist, at cancer er ledsaget af øget tromboserisiko. Risikoen er højest under behandling med anti-cancermedikler, og de anvendelse af seneste års mere effektive midler har ført til stigning i incidensen af trom-

boemboliske komplikationer. Et studie baseret på data fra det danske cancerregister viste, at 12-måneders incidensen af VTE steg fra 1% i 1997 til 3,7% i 2017 [125]. Til forebyggelse og behandling af VTE hos cancerpatienter har LMH siden CLOT-studiet i 2003 været rekommanderet [126]. De senere års studier med orale FXa-hæmmere har vist, at disse bør foretrækkes til cancerpatienter med VTE, bortset fra patienter med gastrointestinal eller urologisk cancer, tarmdysfunktion, svær nedsat lever- eller nyrefunktion, trombocytaltal <50 mia/l eller kendt væsentlig blødningsrisiko [127].

Den optimale varighed af AK-behandling ved VTE har været diskuteret i årevis. En række scoringssystemer til vurdering af recidivrisikoen har været foreslået, men de har alle en ringe prædiktiv værdi [128]. Der er efterhånden enighed om, at patienter, som efter VTE får påvist svær trombofili (antifosfolipidsyndrom, mangel på antitrombin, protein C eller S eller homozygot faktor V Leiden) bør tilbydes livslang tromboseprofylakse, og cancerpatienter med VTE bør behandles til canceren er bragt i remission. Man ikke det stadig er muligt, at vi i fremtiden kan nå frem til et scoringssystem, der nogenlunde pålideligt kan vurdere risikoen for recidiv af VTE, men det er nok naivt at tro, at dette kan opnås med blot en håndfuld variable.

Der gik over 60 år fra man begyndte at anvende VKA som antitrombotisk middel, indtil vi med DOAK-præparaterne fik værdige alternativer. Efter kun ca.15 år med dabigatran og de orale FXa-hæmmere, er der nu en ny gruppe antikoagulantia på vej: FXI-hæmmerne. Der findes foreløbig 5 parenterale (4 monoklonale antistoffer og 1 antisense-oligonukleotid) og 2 orale (milvexian og asundexian), der er små molekyler ligesom de orale FXa-hæmmere [129]. FXI-hæmmerne har sammenlignet med de kendte DOAK-præparater en lavere renal clearance og længere halveringstider, og da de hæmmer aktivering af koagulationssystemet via kontaktfaktoren FXII, er der en teoretisk mulighed for, at de vil kunne anvendes som tromboseprofylakse til patienter med mekanisk hjerteklap-protese. Fase-II-studierne har vist, at FXI-hæmmerne forebygger VTE ved knæ- og hoftealloplastik mindst lige så godt som enoxaparin og i flere studier med nominelt færre blødninger. En række fase-III-studier er på vej [130].

Meget har ændret sig de sidste 50 år. Tidligere var det anæstesiologer og kirurger, der stod for invasive procedurer. Med fremkomsten af endovaskulære teknikker ser vi nu interventionelle læger inden for tidligere non-invasive specialer, f.eks. radiologi og kardiologi; sikkert en udvikling, der vil fortsætte inden for andre specialer [131].

Hæmofili patienter, som indtil for nogle årtier siden døde i barndommen eller ungdommen, kan nu i de fleste lande efterhånden se frem til normal livslængde [132,133]. Genterapi har vist sig mulig, men ofte aftager effekten efter måneder eller få år. Hvis det lykkes at finde en stabil vektor, kan genterapi blive den endelige kurative behandling af hæmofili [134].

Et område, hvor vi forhåbentlig i fremtiden kan skaffe os et bedre overblik er samspillet mellem hæmostasesystemet og immunsystemet. Eksempler på massiv interaktion mellem de to systemer er DIC og svær COVID-19. Mildere interaktion ses hos cancerpatienter, specielt ved immunterapi og behandling med proteinkinase- eller angiogenesehæmmere. Endvidere er autoimmunsygdomme forbundet med øget tromboserisiko. Det er et område, som fremover fortjener større opmærksomhed ved vurdering af risikoen for tromboembolisk sygdom.

Efter 50 år som læge med trombose og hæmostase som hovedinteresse er jeg nu gået på pension. Jeg har dog stadig min gang og mit kontor på Frederiksberg Hospital, hvor jeg følger op på tidligere igangsatte projekter. Når disse er afsluttet, vil jeg formentlig stadig holde øje med, hvad der sker inden for fagområdet. Det er en nysgerighed, der er svær at slippe.

Til slut vil jeg nævne, at der er en ny rapport om Perioperativ Regulering af Antitrombotisk Behandling (PRAB-rapporten) på vej. DSTH udgav den første PRAB-rapport i 2007. Den er siden revideret i 2011 og 2016. Den nye 4. udgave har været i høring hos 25 videnskabelige selskaber, som har bidraget med værdifulde kommentarer. PRAB-rapporten 2023 vil som de tidligere udgaver være tilgængelig på <https://www.dsth.dk/>. De tilhørende applikationer (<https://www.dsth.dk/applikationer.html>) vil blive opdateret i nærmeste fremtid.

Referencer

1. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol* 2008;141:757-63.
2. Hemker HC. A century of heparin: past, present and future. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2016;14:2329-38.
3. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-12.
4. Morgans CM, Barritt DW, Belsey RH, et al. Late results of aortic valve replacement with the Starr-Edwards prosthesis. *Br Heart J* 1970;32:812-9.
5. Marder VJ, Sasahara AA. Sol Sherry, M. D. (1916-1993). *Thromb Haemost* 1993;70:548-9.
6. Born GV. Observations on the change in shape of blood platelets brought about by adenosine diphosphate. *J Physiol* 1970;209:487-511.
7. Gormsen J, Nielsen JD, Dalsgaard J, et al. ADP-induced platelet aggregation in vitro in patients with ischemic heart disease and peripheral thromboatherosclerosis. *Acta Med Scand* 1977;201:509-13.
8. Lou HC, Nielsen JD, Bomholt A, et al. Platelet hyperaggregability in young patients with completed stroke. *Acta Neurol Scand* 1977;56:326-34.
9. Dalsgaard-Nielsen J, Risbo A, Simmelkjaer P, et al. Impaired platelet aggregation and increased bleeding time during general anaesthesia with halothane. *Br J Anaesth* 1981;53:1039-42.
10. Patrono C. Fifty years with aspirin and platelets. *British J Pharmacology* 2023;180:25-43.
11. Nielsen JD, Scheibel E, Skottun T. Sommerlejr for bløderpatienter. *Ugeskr Laeger* 1980;142:267-8.
12. Brackmann HH, Gormsen J. Massive Factor-VIII Infusion in Haemophilic with Factor-VIII Inhibitor, High Responder. *The Lancet* 1977;310:933.
13. Farrugia A. The Evolution of the Safety of Plasma Products from Pathogen Transmission—A Continuing Narrative. *Pathogens* 2023;12:318.
14. Gormsen J, Feddersen C. Degradation of stabilized and nonstabilized fibrin clots by plasmin: an immunological study. *Ann N Y Acad Sci* 1972;202:329-34.
15. Müllertz S, Clemmensen I. The primary inhibitor of plasmin in human plasma. *Biochem J* 1976;159:545-53.
16. Müllertz S. Fibrinolysis: an overview. *Semin Thromb Hemost* 1984;10:1-5.
17. Gormsen J. Biochemical evaluation of standard treatment with streptokinase in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1972;191:77-85.
18. Gormsen J, Tidstrom B, Feddersen C, et al. Biochemical evaluation of low dose of urokinase in acute myocardial infarction. A double-blind study. *Acta Med Scand* 1973;194:191-8.
19. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, et al. Acute myocardial infarction: Intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase: Intracoronary Streptokinase. *Clin Cardiol* 1979;2:354-63.
20. Markis JE, Malagold M, Parker JA, et al. Myocardial salvage after intracoronary thrombolysis with streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;305:777-82.
21. Nielsen JD. Fibrinolytisk intervention ved akut myokardieinfarkt. *Ugeskr Laeger* 1984;146:259-65.
22. Nielsen JD. Fibrinolytisk behandling ved akut myokardieinfarkt. Resultater af de seneste års randomiserede undersøgelser. *Ugeskr Laeger* 1988;150:1831-6.
23. Jensen G, Nielsen JD, Hildebrandt P, et al. Praktiske erfaringer med rutinemæssig streptokinasebehandling ved akut myokardieinfarkt. *Ugeskr Laeger* 1988;150:1839-41.
24. Rocha EAV. Fifty Years of Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Braz J Cardiovasc Surg [Internet]* 2017 [henvist 19 april 2023];Tilgæet fra: <https://bjcvs.org/pdf/2699/v32n4a02.pdf>
25. Willis Hurst J. The first coronary angioplasty as described by Andreas Gruentzig. *The American Journal of Cardiology* 1986;57:185-6.
26. Wilson JM, Ferguson JJ. Revascularization therapy for coronary artery disease. Coronary artery bypass grafting versus percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Tex Heart Inst J* 1995;22:145-61.
27. Craven LL. Experiences with aspirin (Acetylsalicylic acid) in the nonspecific prophylaxis of coronary thrombosis. *Miss Valley Med J* 1953;75:38-44.
28. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Journal of the American College of Cardiology* 1988;12:A3-13.
29. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309:396-403.
30. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ* 1988;296:320-31.
31. Boysen G, Boss AH, Odum N, et al. Prolongation of bleeding time and inhibition of platelet aggregation by low-dose acetylsalicylic acid in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 1984;15:241-3.
32. Selzer A. Atrial Fibrillation Revisited. *N Engl J Med* 1982;306:1044-5.
33. Petersen P, Godtfredsen J, Boysen G, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *The Lancet* 1989;333:175-9.
34. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
35. Poller L, Taberner DA. Dosage and control of oral anticoagulants: an international collaborative survey. *Br J Haematol* 1982;51:479-85.
36. Jespersen J, Hansen MS, Dyerberg J, et al. [Standardized prothrombin time determinations and optimal anticoagulant therapy]. *Ugeskr Laeger* 1991;153:355-60.
37. Biberfeld G, Böttiger M, Biberfeld P. [HTLV-III infections and AIDS--current epidemiology and serology]. *Lakartidningen* 1985;82:1867-70.
38. Nielsen JD. Hæmofilipatienter bør behandles med varmebehandlede faktorpræparater. *Ugeskr Laeger* 1985;2389-90.
39. Blødersagen [Internet]. Danmarks Bløderforening [henvist 12 april 2023].Tilgæet fra: <https://www.bloderforeningen.dk/om-foreningen/mere-om-os/historie/blodersagen/>
40. Browse NL, Clapham WF, Croft DN, et al. Diagnosis of established deep vein thrombosis with the 125 I fibrinogen uptake test. *Br Med J* 1971;4:325-8.
41. Kakkar VV. Prophylaxis of venous thromboembolism. *Proc R Soc Med* 1975;68:263-4.
42. Sarret M, Kher A, Toulemonde F, redaktører. Low molecular weight heparin therapy: an evaluation of clinical trials evidence. New York: Marcel Dekker; 1999.
43. Lindhagen A, Bergqvist D, Hallböök T, et al. Venous Function in the Leg after Postoperative Thrombosis Diagnosed with 125I-Fibrinogen Uptake Test: *Annals of Surgery* 1983;197:215-9.
44. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965;13:516-30.
45. Stenflo J. A new vitamin K-dependent protein. Purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J Biol Chem* 1976;251:355-63.
46. Walker FJ. Regulation of activated protein C by a new protein. A possible function for bovine protein S. *J Biol Chem* 1980;255:5521-4.
47. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:1004-8.
48. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
49. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-703.
50. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.
51. Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *The Lancet* 1995;345:152-5.
52. van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000;95:2855-9.
53. Bauer KA. The Thrombophilias: Well-Defined Risk Factors with Uncertain Therapeutic Implications. *Ann Intern Med* 2001;135:367.
54. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999;353:227-31.
55. Adgey AAJ. An overview of the results of clinical trials with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *American Heart Journal* 1998;135:s43-55.
56. Conti CR. Glycoprotein IIb/IIIa platelet receptor blockers: are they ready for prime time in patients with unstable coronary artery disease? *Clin Cardiol* 1999;22:57-8.
57. Armstrong PC, Peter K. GPIIb/IIIa inhibitors: From bench to bedside and back to bench again. *Thromb Haemost* 2012;107:808-14.
58. Maffrand J-P. The story of clopidogrel and its predecessor, ticlopidine: Could these major antiplatelet and antithrombotic drugs be discovered and developed today? *Comptes Rendus Chimie* 2012;15:737-43.
59. Cosmi B, Rubboli A, Castelvetro CC, et al. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. *Cochrane Heart Group, redaktør. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]* 2001 [henvist 18 april 2023];2013.Tilgæet fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002133>
60. Savi P, Labouret C, Delesque N, et al. P2Y12, a New Platelet ADP Receptor, Target of Clopidogrel. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2001;283:379-83.
61. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet* 1996;348:1329-39.
62. Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ridker PM, et al. Current issues concerning thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:185-225.
63. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
64. Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, et al. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 4 trial. *Journal of the American College of Cardiology* 1994;24:1602-10.
65. Madsen JK, Grande P, Saunamäki K, et al. Danish Multicenter Randomized Study of Invasive Versus Conservative Treatment in Patients With Inducible Ischemia After Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (DANAMI). *Circulation* 1997;96:748-55.
66. Boedeker BG. Production processes of licensed recombinant factor VIII preparations. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:385-94.
67. Monahan P, Di Paola J. Recombinant Factor IX for Clinical and Research Use. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:498-509.
68. Nielsen JD, Münster A-MB. Om DSTH - Historie [Internet]. 2017 [henvist 21 april 2013].Tilgæet fra: https://www.dsth.dk/01d_historie.html
69. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
70. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
71. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *European Heart Journal* 2006;27:1038-47.
72. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, et al. The Efficacy and Safety of Prasugrel With and Without a Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54:678-85.

73. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
74. Husted S, James S, Becker RC, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes: A Substudy From the Prospective Randomized PLATElet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circ Cardiovascular Quality and Outcomes* 2012;5:680–8.
75. Silva MA, Donovan JL, Gandhi PJ, et al. Platelet inhibitors in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, clopidogrel, or both? *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:39–48.
76. Roffi M, Mukherjee D. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors--end of an era? *European Heart Journal* 2008;29:429–31.
77. Kapil N, Datta YH, Alakbarova N, et al. Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for Prevention of Ischemic Stroke. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:301–18.
78. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581–8.
79. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *The Lancet* 2008;372:1303–9.
80. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2012;379:2364–72.
81. Sejersten M, Valeur N, Grande P, et al. Long-Term Prognostic Value of ST-Segment Resolution in Patients Treated With Fibrinolysis or Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54:1763–9.
82. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase. Fagområdet Trombose og Hæmostase [Internet]. 2012. Tilgæet fra: https://www.dsth.dk/01f_fag.html
83. Hasenkam JM, Knudsen L, Kimose HH, et al. Practicability of patient self-testing of oral anticoagulant therapy by the international normalized ratio (INR) using a portable whole blood monitor. A pilot investigation. *Thrombosis Research* 1997;85:77–82.
84. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:404–11.
85. Eriksson H, Wåhlander K, Gustafsson D, et al. A randomized, controlled, dose-guiding study of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep vein thrombosis: THRIVE I. *J Thromb Haemost* 2003;1:41–7.
86. Keisu M, Andersson TB. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. *Handb Exp Pharmacol* 2010;196:407–18.
87. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206–14.
88. Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmunity Reviews* 2021;20:102711.
89. Levi M, Moore KT, Castillejos CF, et al. Comparison of three factor and four factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2014;12:1428–36.
90. Pollack CV, Reilly PA, Van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431–41.
91. Kaatz S, Bhansali H, Gibbs J, et al. Reversing factor Xa inhibitors - clinical utility of andexanet alfa. *J Blood Med* 2017;8:141–9.
92. Siddiqui F, Tafur A, Ramacciotti LS, et al. Reversal of Factor Xa Inhibitors by Andexanet Alfa May Increase Thrombogenesis Compared to Pretreatment Values. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:107602961986349.
93. Ammar AA, Ammar MA, Owusu KA, et al. Andexanet Alfa Versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Reversal of Factor Xa Inhibitors in Intracranial Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2021;35:255–61.
94. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al. Thrombolysis Compared With Heparin for the Initial Treatment of Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis of the Randomized Controlled Trials. *Circulation* 2004;110:744–9.
95. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143–50.
96. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1536–44.
97. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal* 2015;36:605–14.
98. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377:2240–52.
99. Broholm R, Just S, Jørgensen M, et al. [Acute iliofemoral deep venous thrombosis should be treated with catheter-directed thrombolysis]. *Ugeskr Laeger* 2012;174:930–3.
100. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011;342:d3036–d3036.
101. Weitz JI, Haas S, Ageno W, et al. Global Anticoagulant Registry in the Field – Venous Thromboembolism (GARFIELD-VTE): Rationale and design. *Thromb Haemost* 2016;116:1172–9.
102. Khan F, Rahman A, Carrier M, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;l4363.
103. Høfsten DE, Kelbæk H, Helqvist S, et al. The Third DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction: Ischemic postconditioning or deferred stent implantation versus conventional primary angioplasty and complete revascularization versus treatment of culprit lesion only. *American Heart Journal* 2015;169:613–21.
104. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2015;386:665–71.
105. Lønborg J, Engstrøm T, Ahtarovski KA, et al. Myocardial Damage in Patients With Deferred Stenting After STEMI. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;69:2794–804.
106. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Effect of Ischemic Post-conditioning During Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:490.
107. Yang W, Zhang L, Yao Q, et al. Endovascular treatment or general treatment: how should acute ischemic stroke patients choose to benefit from them the most?: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2020;99:e20187.
108. Brandler ES, Baksh N. Emergency management of stroke in the era of mechanical thrombectomy. *Clin Exp Emerg Med* 2019;6:273–87.
109. Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *The Lancet Neurology* 2014;13:429–38.
110. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;378:2191–201.
111. Diener H-C, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2019;380:1906–17.
112. Mannucci PM. Half-life extension technologies for haemostatic agents. *Thromb Haemost* 2015;113:165–76.
113. Levi M. Pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation in the septic patient. *Journal of Critical Care* 2001;16:167–77.
114. Gando S, Wada H, Kim HK, et al. Comparison of disseminated intravascular coagulation in trauma with coagulopathy of trauma/acute coagulopathy of trauma-shock. *J Thromb Haemost* 2012;10:2593–5.
115. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost* 2013;
116. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:259–60.
117. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020;18:844–7.
118. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020;135:2033–40.
119. Sundhedsstyrelsen. Brug af lægemidler til behandling og forebyggelse af covid-19 [Internet]. 2023 s. 1–389. Tilgæet fra: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2023/Corona/NKA/NKA-Covid-19.ashx>
120. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [henvist 11 maj 2023]. Tilgæet fra: <https://covid19.who.int/>
121. Varberg J, Duedahl P. Den fjerde rytter. 10.000 års epidemihistorie. Gads Forlag, 2020;
122. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R. When and How to Use Reversal Agents for Direct Oral Anticoagulants? *Curr Cardiol Rep* [Internet] 2023 [henvist 11 maj 2023]; Tilgæet fra: <https://link.springer.com/10.1007/s11886-023-01858-x>
123. Leentjens J, Middeldorp S, Jung C. A short review of ciraparantag in perspective of the currently available anticoagulant reversal agents. *Drug Discovery Today* 2022;27:103332.
124. Ansell JE, Bakhru SH, Lailach BE, et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost* 2017;117:238–45.
125. Mulder FI, Horváth-Puhó E, Van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137:1959–69.
126. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146–53.
127. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af venøs tromboembolisme hos patienter med kræft [Internet]. 2022 jun s. 1–105. Tilgæet fra: <https://medicinraadet.dk/media/u1rgcseb/medicnr%C3%A5dets-bevejl-vedr-l%C3%A6gemidler-til-behandling-af-ven%C3%B8s-tromboembolisme-hos-patienter-med-kr%C3%A6ft-vers-1-1.pdf>
128. De Winter MA, Van Es N, Büller HR, et al. Prediction models for recurrence and bleeding in patients with venous thromboembolism: A systematic review and critical appraisal. *Thrombosis Research* 2021;199:85–96.
129. Elsheikh S, Tidbury N, Lip GYH. A review of emerging factor XI inhibitors. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2023;28:43–53.
130. Greco A, Laudani C, Spagnolo M, et al. Pharmacology and Clinical Development of Factor XI Inhibitors. *Circulation* 2023;147:897–913.
131. Gottesman RF, Latour L. What's the Future of Vascular Neurology? *Neurotherapeutics* [Internet] 2023 [henvist 11 maj 2023]; Tilgæet fra: <https://link.springer.com/10.1007/s13311-023-01374-4>
132. Schramm W. The history of haemophilia – a short review. *Thrombosis Research* 2014;134:54–9.
133. Skinner MW, Nugent D, Wilton P, et al. Achieving the unimaginable: Health equity in haemophilia. *Haemophilia* 2020;26:17–24.
134. George LA. Hemophilia gene therapy: ushering in a new treatment paradigm? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021:226–33.
135. Poller L. International Normalized Ratios (INR): the first 20 years. *J Thromb Haemost* 2004;2:849–60.

