



Indhold

Nyhedsbrev

- Formanden skriver

Arrangementer

- Videnskabeligt møde:
Tromboseprofylakse til
medicinske patienter
- Forskerseminar
- The 5th Congress of the
European Association for
Clinical Pharmacology
and Therapeutic

Oversigtsartikler

- Antifosfolipid syndrom
- Multiple coronary throm-
bosis:



Formand:

Lars Hvilsted Rasmussen
Aalborg Sygehus Syd, Kardiologisk afdeling S
Hobrovej, 9000 Aalborg
E-mail : lhr@dadlnet.dk

Næstformand:

Jørn Dalsgaard Nielsen
Amtssygehuset i Gentofte,
Koagulationslaboratoriet
Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup
E-mail: jdn@dadlnet.dk

Sekretær:

Morten Schnack Rasmussen
H:S Hvidovre Hospital
Kirurgisk Gastroenterologisk afdeling
Kettegårds Alle 30, 2650 Hvidovre
E-mail: msr@dadlnet.dk

Kasserer:

Andrea Landorph
H:S Hvidovre Hospital, Klinik for reumatologi
Kettegårds Alle 30, 2650 Hvidovre
E-mail: andrea@dadlnet.dk

Øvrige bestyrelse:

Torben B Larsen
Koagulationslaboratoriet
Aalborg Sygehus Syd, Klinisk Biokemisk afdeling
Hobrovej, 9000 Aalborg
E-mail: tblarsen@dadlnet.dk

Erling Falk

Koronar-Patologisk Forskningsenhed,
B-Forskning, Skejby Sygehus
Brendstrupgårdsvej 8200 Århus N
E-mail:skejef@aau.dk

Jørgen Gram

Klinisk Biokemisk afd., Centralsygehuset Esbjerg
Østergade 80, 6700 Esbjerg
E-mail: jgr@ribeamt.dk

Suppleant:

Søren Paaske Johnsen
Århus Universitet
Institut for Epidemiologi og Socialmedicin
Vennelyst Boulevard, 8000 Århus C
E-mail: spj@soci.au.dk

Nyhedsbrevet – nr. 1/2001

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH).
Grundlagt 1993.
Nyhedsbrevet udgives af Dansk Selskab for Trombose og
Hæmostase. Bladet udkommer fem gange årligt.

Forretningsudvalg

Lars Hvilsted Rasmussen
Torben B. Larsen
Morten S. Rasmussen

Udvalg

Kursusudvalg

Lars Hvilsted Rasmussen
Jørn Dalsgaard Nielsen
Erling Falk
Jørgen Gram

PR/Sponsorudvalg

Lars Hvilsted Rasmussen
Jørn Dalsgaard Nielsen
Morten S. Rasmussen

WEB-udvalg

Torben B. Larsen
Jørn Dalsgaard Nielsen
Lars Hvilsted Rasmussen

Juridisk udvalg

Erling Falk
Jørgen Gram

Sekretariat

DSTH
c/o Torben B Larsen
Åkrogs Strandvej 15a
8240 Risskov

Telefon: (+45) 38 60 16 69
Telefax: (+45) 38 81 06 81
E-mail: dsth@dsth.dk
Homepage: www.dsth.dk
SE-nummer: 2580 1504

Nyhedsbrevets redaktion

Bestyrelsen

Webmaster

Torben Bjerregaard Larsen

Videnskabelig redaktør

Hans Kræmmer Nielsen

Fra Sekretariatet

Et STORT hjertesuk fra sekretariatet:
HUSH at meddele flytning til sekretariatet. Det kan ske med blanket her i bladet
eller on-line på www.dsth.dk under sektionen for indmeldelse.

Venlig hilsen Morten S. Rasmussen

Se også praktiske informationer side 4.

Indlæg til Nyhedsbrevet

For at højne kvaliteten af det videnskabelige materiale der bringes i Nyhedsbrevet, har DSTH's bestyrelse taget initiativ til at oprette et hold eksterne redaktører, eller et "editorial board" der dels skal opsøge personer der kan skrive gode indlæg til Nyhedsbrevet, dels tage stilling til de indlæg der uopfordret sendes til DSTH som oversigtsartikler.

Vi håber i et af de næste numre af Nyhedsbrevet at kunne stille med navne på disse eksterne redaktører. Alle indlæg fremsendes fortsat til DSTH's sekretariat og DSTH tilskynder alle der læser dette blad til fortsat at fremsende indlæg. Vi efterlyser især indlæg der har en generel interesse for vore medlemmer. Autoreferater fra afhandlinger indenfor DSTH's interesseområder kan frit fremsendes og vil blive bragt løbende.

Vi opfordrer fortsat vore læsere til at indsende materiale til publikation i Nyhedsbrevet, og ser helst at indlæg er vedlagt i elektronisk form, sammen med et identisk print af materialet. For at lette det redaktionelle arbejde bør indlægget ikke formateres unødigt (ingen tabuleringer og manuel orddeling). Der må anvendes fed og kursiv samt variation i skriftstørrelsen for at anskueliggøre ønskede fremhævelser, mellemrubrikker og overskrifter m.m. Brug ens markering for det samme gennem hele materialet.

Disketter bedes mærket med forfatterens navn og telefonnummer samt navn og format på filen, der ønskes anvendt. Et RTF, Word eller WP-format som er udarbejdet på PC er at foretrække.

Hvis et grafiske element ikke indgår i et Word eller WP-dokument, bedes det vedlægges som EPS eller TIFF format. Er dette ikke muligt, kan grafiske elementer vedlægges som print (i god kvalitet) til indscanning.

Annoncepriser

Inderside bagside	kr. 24.000
Inderside forside	kr. 24.000
Bagside	kr. 30.000
1/1-side.....	kr. 21.000

Priserne er eksklusiv moms og gælder for et års udgivelse (2001). For enkeltannoncer kontakt venligst sponsorudvalget. Nærmere information om annoncemateriale fås hos: Tuen-media, tlf. 86213000.

Deadlines 2001

2. udgave:	Mandag, 30. april
3. udgave:	Mandag, 6. august
4. udgave:	Mandag, 1. oktober
5. udgave:	Mandag, 3. december

Materialet sendes til den tekniske redaktør og skal være den i hænde svarende til deadline (senest mandag morgen):

Torben Bjerregaard Larsen,

Åkrogs Strandvej 15 A, 8240 Risskov.

Materialet fremsendes på diskette eller CD-rom (WordPerfect, Word eller RTF-format). Gode tegninger kan vedlægges til indscanning. Udvalgte artikler eller PowerPoint præsentationer lægges parallelt ud på DSTH's hjemmeside (www.dsth.dk)

Hjemmesiden (www.dsth.dk)

Indlæg og præsentationer fra private sendes til DSTH's webmaster Torben Bjerregaard Larsen

(webmaster@dsth.dk). Materialet vil efter vurdering af bestyrelsen kunne lægges ud på hjemmesiden.

Det vil på kontraktvilkår være muligt for Industrien at få præsenteret de nyeste resultater indenfor tromboseområdet. Interesserede bedes kontakte Sponsorudvalget (sponsor@dsth.dk).

Nye medlemmer:

Firma medlemmer:

430. Pfizer A/S, 2750 Ballerup, Anette Roldskov

Private medlemmer:

126. Berit Linde, 9900 Frederikshavn

427. Claus Bregengård, 2900 Hellerup

428. Egon Persson, Åkarp, Sverige

429. Jørgen M. Byg, 9000 Aalborg

431. Mads Nybo, 5230 Odense

432. Kamma Velin, 2950 Vedbæk

433. Hanne Hulgaard, 9260 Gistrup

434. Trine Madsen, 9000 Ålborg

435. Jytte Enjelsen, 2900 Hellerup

438. Liselotte Hyveled, 2880 Bagsværd

437. Martin Busk, 9100 Ålborg

438. Jacob Kriebaum, 3460 Birkerød

440. Lotte Thorgaard Sørensen, 9220 Ålborg Ø

441. Vibeke Schelde-Olesen, 5683 Haarby

442. Ragnhild Larsen, 5000 Odense C

443. Marianne Overgaard, 5000 Odense C

444. Anette Andreasen, 9000 Ålborg

445. Bjarne Fog, 4700 Næstved

Kære medlemmer

Velkommen til denne udgave af DSTH's medlemsblad, Nyhedsbrevet. Bladet har gennemgået en omfattende redaktionel ændring. Vi har i forbindelse hermed bl.a. skiftet trykkeri, således at det nu er muligt at udgive bladet i farver. Dette har en række fordele, idet det fremover vil være muligt at bringe såvel farvefotos som illustrationer og figurer i farver. Herudover er der mulighed for at ændre på antallet af annoncer og annoncerens indhold i løbet af året i modsætning til tidligere, hvor vi måtte trykke annonceindlæg til brug for et år ad gangen. Bladet har fået et nyt og flot design, og jeg vil gerne benytte lejligheden til at takke bladets tekniske redaktør Torben Bjerregaard Larsen og Lisbeth Støttrup, der har været Nyhedsbrevets tekniske designer de sidste par år, for deres store indsats i forbindelse hermed. I sidste nummer af Nyhedsbrevet udskrev DSTH en navnekonkurrence med henblik på at finde et nyt og mere tidssvarende navn til DSTH's medlemsblad. Navnet skulle afspejle bladets ændrede karakter med et stigende indhold af fagstof om trombose og hæmostase og ikke kun informationer fra selskabet til medlemmerne. Vi har modtaget få, men gode forslag til et nyt navn. Bestyrelsen har med baggrund heri foreslået, at navnekonkurrencen forlænges, således at et større antal af DSTH's medlemmer får mulighed for at deltage i konkurrencen. Reglerne for konkurrencen er beskrevet andetsteds i bladet. Det er mit håb, at så mange som muligt vil give deres bidrag til et godt nyt navn.

I lighed med medlemsbladet er DSTH's hjemmeside nu fuldstændig re-designet med en række nye og spændende faciliteter. Specielt vil jeg henlede opmærksomheden på DSTH Forum, hvor der fremover vil blive mulighed for at se og downloade undervisningsmateriale i form af PowerPoint-filer med undervisningsmateriale inden for trombose og hæmostase. I forbindelse med de videnskabelige møder, kurser og seminarer som selskabet afholder, vil indlægsholderne blive opfordret til at stille undervisningsmaterialet til rådighed på DSTH's hjemmeside. En anden vigtig ting ved DSTH's

hjemmeside er arrangementer, hvor kurser, seminarer og videnskabelige møder løbende vil blive annonceret, ofte længe før det er tilgængeligt i medlemsbladet eller ved de sædvanlige rundsendinger. Der er samtidig mulighed for online-tilmelding til arrangementerne. Erfaringen viser, at en række af DSTH's arrangementer hurtigt bliver overtegnet, og der vil derfor være en betydelig større sikkerhed for at komme med ved hurtig tilmelding via hjemmesiden. Hjemmesiden er under fortsat udbygning. Det forventes, at der i løbet af kort tid er etableret søgefunktion, således at man kan søge på emner i de tidligere numre af Nyhedsbrevet. Desuden bliver det muligt for medlemmerne at tilmelde sig en nyhedsformidling via e-mail, således at man automatisk modtager oplysninger om planlagte arrangementer og andre vigtige nyheder i DSTH-regi. Hjemmesiden vil fremover være skarpt opdateret.

Foråret byder på stor aktivitet i DSTH. Den 1. - 2. marts 2001 afholdes det traditionsrige Kursus i trombose og hæmostase på Vejlefyord Kursuscenter. Kurset er allerede på nuværende tidspunkt overtegnet. Den 8. marts 2001 afholdes Videnskabeligt møde om tromboseprofylakse til medicinske patienter på Hindsgavl Slot, hvor der endnu er ledige pladser, og den 30. - 31. marts 2001 afholdes DSTH's traditionsrige Forskerseminar, ligeledes på Vejlefyord Kursuscenter. Forskerseminaret er en hel central aktivitet for DSTH, idet dette 2-dages møde har som formål at styrke netværksopbygningen inden for forskning i trombose og hæmostase i Danmark. Under seminaret tilbringer junior- og seniorforskere inden for området 1½ døgn sammen med at diskutere de problemer, der er aktuelle på dette forskningsområde.

DSTH ønsker at være et levende og dynamisk selskab, og jeg skal derfor opfordre medlemmerne til at bidrage aktivt med indlæg og debat i DSTH's medlemsblad samt fremsende forslag til DSTH's bestyrelse, såfremt man har ønsker om aktiviteter i selskabets regi.



Tromboseprofylakse til medicinske patienter

Tid og sted:

Mødet afholdes den 8. marts klokken 15 på Hindsgavl Slot, Middelfart

Mødeleder:

Adm. overlæge, dr. med. Steen E. Husted, og
Formand for DSTH, adm. overlæge, Ph.D. Lars Hvilsted Rasmussen

Program:

- | | |
|-------|---|
| 15.00 | Kaffe + sandwich |
| 15.30 | Velkomst ved DSTH's formand Lars Hvilsted Rasmussen |
| 15.35 | Patofysiologi og epidemiologi ved venøs trombose hos medicinske patienter
Overlæge Hans Kræmmer Nielsen, Center for Trombose & Arteriosclerose i Vejle Amt, Brædstrup Sygehus |
| 16.00 | Koagulationsforstyrrelser ved sepsis - behandlingsstrategier
Næstformand for DSTH, overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen, Koagulationslaboratoriet, Amtssygehuset i Gentofte
State of the art forelæsning- Tromboseprofylakse til medicinske patienter med fokus på Medenox studiet
Professor Meyer-Michel Samama, Hôtel Dieu, Département d'Hématologie Biologique, Paris |
| | Pause |
| 17.45 | Paneldiskussion med fokus på praktisk tromboseprofylakse hos patienter med svær hjertesygdom
Overlæge Hans Kræmmer Nielsen, Center for Trombose & Arteriosclerose i Vejle Amt, Brædstrup Sygehus |
| 18.30 | Afslutning ved DSTH's formand Lars Hvilsted Rasmussen |

Efter mødet vil der være en let buffet

Mødet er sponsoreret af AVENTIS

Forhåndstilmelding på blanket (side 9) af hensyn til det efterfølgende buffet

Forskerseminar

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
30. - 31. marts 2001 på Vejle fjordcenteret

Modorator:

Lars Hvilsted Rasmussen, adm. overlæge, Ph.D.,
formand for DSTH

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
ønsker hermed at indbyde sine medlemmer til
Det traditionsrige Forskerseminar på Vejle fjord-
centeret. Det er lykkedes os, at samle et meget
fornemt felt af undervisere på dette seminar, og
vi håber at rigtig mange vil tilmelde sig dette
traditionsrige arrangement (max 28 deltagere).

Kursusafgift:

Seminaret er GRATIS for medlemmer af DSTH,
og der tilbydes vederlagsfri overnatning i enkelt-
værelse med bad samt fuld forplejning. Der er
begrænset deltagerantal. Først tilmeldte får prio-
ritet.

Mødet er sponsoreret af Nycomed

Tilmelding foretages skriftligt på
tilmeldingsblanket, modsattes side

Kursusplan

Fredag den 30. marts 2001:

kl 13.45	VELKOMST OG REGISTRERING Formand for DSTH, adm. overlæge, Ph.D. Lars Hvilsted Rasmussen
Kl 14.00	Fra laboratorium til klinisk praksis Professor, overlæge, dr. med. Jørgen Jespersen
kl 15.00	Hvorfor skal der forskes? Adm. overlæge, Ph.D. Lars Hvilsted Rasmussen
Kl 15.15	Evidensbaseret medicin Overlæge Hans Kræmmer Nielsen
Kl 15.45	Kaffepause
Kl 16.00	Frie indlæg. Deltagerne (meddeles Lars Hvil- sted Rasmussen ved tilmelding)
Kl 16.45	Epidemiologi som metode ved trombose- forskning (cancer og trombose) Professor, overlæge, dr.med. Henrik Toft Sørensen
Kl 17.30	Dyremodeller for aterosklerose og trombose Professor dr.med. Erling Falk
Kl 18.15	Afslutning for dagens session
Kl 19.00	Middag

Lørdag den 31. marts 2001:

kl 09.00	Morgenmad
kl 09.30	Atrieflimren, demens og mikroembolisme Professor, overlæge, dr.med, Egon Toft
kl 10.15	Frie indlæg Deltagerne (meddeles Lars Hvilsted Rasmus- sen ved tilmelding)
kl 11.00	Kaffepause
kl 11.15	Forskningsmetodologi Læge og forskningsstipendiat, Søren Paaske Johnsen
kl 11.45	Medline 1. reservelæge Morten Schnack Rasmussen
kl 12.00	Afslutning Formand for DSTH, adm. overlæge, Ph.D. Lars Hvilsted Rasmussen
kl 12.30	Frokost

Tilmeldingsblanketter:

Videnskabeligt møde

Tromboseprofylakse til medicinske patienter, 8 marts klokken 15, Hindsgavl Slot, Middelfart
Tilmelding foretages skriftligt senest 5. marts 2001

Navn: _____

Stilling: _____

Arbejdsadresse: _____

Telefon, arbejde _____

Privat adresse: _____

Telefon, privat: _____ E-mail: _____

Jeg kommer til det videnskabelige møde og det efterfølgende arrangement

Jeg kommer kun til det videnskabelige møde

Forskerseminar

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase, 30. - 31. marts 2001 på Vejlefyordcenteret
Tilmelding foretages skriftligt senest den 12. marts 2001

Navn: _____

Stilling: _____

Arbejdsadresse: _____

Telefon, arbejde _____

Privat adresse: _____

Telefon, privat: _____ E-mail: _____

Medlem af DSTH: Ja Nej Ønsker at præsentere eget projekt: Ja Nej

Tilmeldingsblanketter sendes til:

Sekretær for DSTH, 1. Reservelæge Morten Schnack Rasmussen

Harespringet 35, DK-2400 København NV

Telefax: (+45) 38 81 06 81, Telefon: (+45) 38 60 16 69

Eller på E-mail: msr@dadlnet.dk

The 5th Congress

of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutic

Place: Odense
Time: Friday 14 September 14.30-17.30
Session E.4: Evidence-based behaviour in oral anticoagulant therapy
Chair: J. Jespersen (Denmark)
Co-chair: L. Poller (United Kingdom)

Jointly with European Concerted Action on Anti-coagulation

Supported by an educational grant from Department of Thrombosis research - University of Southern Denmark

Registrering:
<http://cekfo.sdu.dk/Congress2001/Eacpt5.html>

CYP2C9 and dosing of warfarin: role of genetic polymorphism and drug-drug interactions

M.G. Scordo (Italy)

Anticoagulation in practice: indications, dosing, target and quality

F.J.M. van der Meer (Netherlands)

The WHO calibration scheme for ISI-calibration. Any possibility for simplification?

A. Tripodi (Italy)

Computer systems for managing anticoagulated patients: present status, problems and perspectives

L. Poller (United Kingdom)

Near patient testing for management of anticoagulated patients. Available instruments and their technical performance

A.M.H.P. van den Besselaar (Netherlands)

Future aspects of anticoagulant therapy - new thrombotic conditions, new drugs and organisation

J. Hirsh (Canada)

Nyt navn til Nyhedsbrevet

I et tidligere nummer af Nyhedsbrevet, har vi udskrevet en navnekonkurrence med henblik på et nyt navn til DSTH's medlemsblad. Vi har fået nogle få en del gode og spændende forslag. Det er bestyrelsens indtryk, at kun et fåtal af medlemmerne har været opmærksom på navnekonkurrencen, og bestyrelsen ønsker derfor, at forlænge navnekonkurrencen, med ønsket om at inddrage en bredere kreds af DSTH's medlemmer heri. men i anledningen af udsendelse af dette blad i nyt layout vil vi gerne have, at endnu flere medlemmer får lov at komme med et bud.

DSTH's medlemsblad Nyhedsbrevet har i bladets levetid ændret udseende og indhold fra at være et fotokopieret blad med meddelelser om selskabets aktiviteter til et offset trykt blad med fagartikler om trombose og hæmostase. Bestyrelsen og bladets tekniske redaktør har arbejdet aktivt herfor og bestyrelsen støtter denne udvikling fuldt ud. Der er således nu ud over bestyrelsen tilknyttet en fagredaktør, en teknisk redaktør og et videnskabeligt panel.

Navnet Nyhedsbrevet afspejler efter bestyrelsens mening således ikke længere bladets reelle indhold, men referer nærmere til den form bladets havde i sin startfase.

Det nye navn skal opfylde følgende kriterier:

1. Navnet skal afspejle bladets indhold - dvs. et fagtidsskrift der samtidigt er medlemsblad for DSTH
2. Navnet skal stimulere medlemmernes lyst til at publicere i bladet
3. Navnet skal virke seriøst i relation til andre videnskabelige selskaber, offentlige institutioner og ISTH
4. Navnet skal kunne oversættes til engelsk og dermed være interessant for udenlandske kolleger
5. Navnet skal være mundret og let at udtale
6. Navnet skal beskrive det fagområde som selskabet arbejder med
7. Vinderforslaget sendes med post eller som e-mail til dsth@dsth.dk inden 1. april 2001

Bestyrelsen vælger blandt de indkomne forslag vindernavnet Såfremt der indkommer velegnede forslag, offentliggøres Vinderforslaget i Nyhedsbrevet. Vinderen præmieres med 6 flasker god rødvin.

De bedste hilsener

Lars Hvilsted Rasmussen, Formand for DSTH

Antifosfolipid syndrom

Niels H. H. Heegaard

Autoimmunafdelingen, Statens Serum Institut

Et såkaldt antifosfolipid syndrom (APS) blev beskrevet for første gang i 1983 som en tilstand med abnorme laboratoriefund (cirkulerende antifosfolipid antistoffer) i kombination med kliniske symptomer (trombosedens, gentagne ufrivillige aborter, neurologisk sygdom og trombocytopeni). APS er en vigtig årsag til erhvervet hyperkoagulabilitet (trombofili) hos yngre voksne og en vigtig komplikation til systemisk lupus erythematosus (SLE).

Området præges dog af vildledende nomenklatur, manglende standardisering af laboratoriemetoder og begrænset indsigt i patogenetiske mekanismer. Med baggrund i APS-møder i Sapporo, 1998 og i Tours i år samt vores egne resultater forsøges her en opdatering af udviklingen

specielt med hensyn til brug og fortolkning af laboratorieanalyser til antifosfolipid antistofbestemmelse.

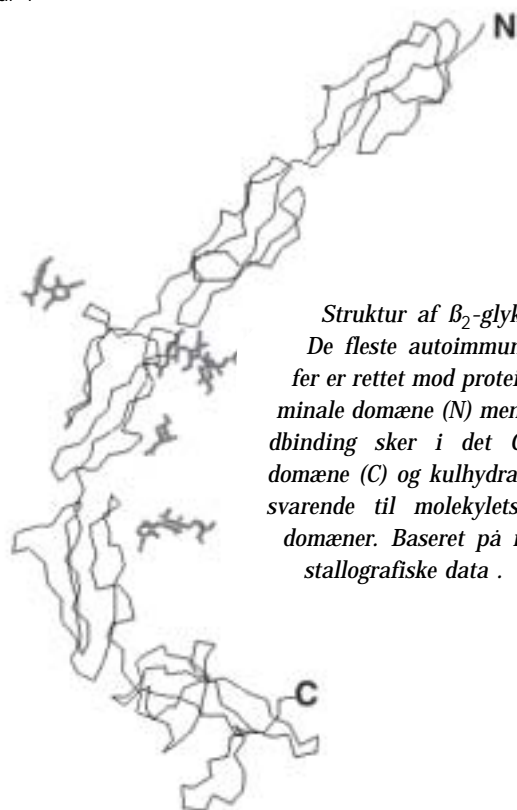
Nomenklatur og definition af APS

APS er en klinisk tilstand med forøget trombose-tendens i kombination med påvirkning af fosfolipid-afhængige koagulationstests som følge af tilstedeværelse af abnorme niveauer af cirkulerende antifosfolipid antistoffer.

Det har vist sig, at de trombose-associerede antifosfolipid antistoffer er rettet mod forskellige fosfolipid-bindende proteiner, specielt mod β_2 -glykoprotein I (β_2 gpl) (Figur 1) og ikke mod fosfolipider i sig selv. Antistofferne kan binde disse proteiner i fravær af fosfolipider, men kan ikke binde fosfolipid uden at de pågældende proteiner (co-factors) er til stede. Antistoffernes og syndromets navngivning er således misvisende. I stedet for APS har man derfor foreslået betegnelsen Hughes' syndrom. APS er dog stadig den mest almindeligt anvendte betegnelse. Lupus antikoagulans (LA) er navngivet dobbelt uheldigt, idet LA også findes hos patienter, der ikke har SLE, og da LA som hovedregel er associeret med trombose og ikke med blødningstendens.

Ved mødet i Sapporo blev et nyt sæt kriterier for sikker ("definitive") APS foreslået med henblik på brug i kliniske studier af APS. Sikker APS foreligger ifølge disse kriterier når mindst et klinisk og et laboriekriterium i Tabel 1 er opfyldt. I forhold til den klassiske beskrivelse er definitionen indsnævret, idet trombocytopeni ikke mere medtages som et kriterium. Brugen af den nye definition af APS giver en mere specifik afgrænsning af patienterne, men der bliver en restgruppe, der klinisk har APS uden at opfylde kriterierne.

Figur 1



Struktur af β_2 -glykoprotein I. De fleste autoimmune antistoffer er rettet mod proteinets N-terminale domæne (N) mens fosfolipidbinding sker i det C-terminale domæne (C) og kulhydrat er bundet svarende til molekylets midterste domæner. Baseret på röntgenkryystallografiske data.

Tabel 1

Præliminære klassifikationskriterier for sikkert ("definitive") antifosfolipid syndrom (APS) (5)

Sikker APS er tilstede når mindst et klinisk og et laboratoriekriterium er opfyldt.

Kliniske kriterier:

Trombose

en eller flere kliniske episoder af arteriel, venøs eller småkarstrombose i hvilket som helst væv eller organ bekræftet med billeddiagnostik, Dopplermålinger eller histopatologi bortset fra tilfælde af superficiel venøs trombose. For histopatologisk verificering kræves trombose uden væsentlige tegn på inflammation i karvæggen.

Graviditetssygelighed

et eller flere tilfælde af uforklaret tab af morfologisk normalt foster i 10. graviditetsuge eller derefter. Foster morfologi dokumenteret ved direkte undersøgelse eller ved ultralyd én eller flere præmature fødsler af morfologisk normalt barn i eller før 34. graviditetsuge på grund af svær præeklamsi eller eklamsi eller svær placentainsufficiens 3 eller flere uforklarede spontane aborter i træk før 10. graviditetsuge, hvor materielle anatomiske eller hormonelle abnormiteter samt paternelle kromosomale årsager kan udelukkes.

Laboratoriekriterier:

Anticardiolipin antistoffer af IgG og/eller IgM klasse skal være påviseligt i middel eller høj koncentration i serum i 2 eller flere prøver adskilt af mindst 6 uger ved brug af et ELISA for β_2 gpl-afhængige anticardiolipin antistoffer
Lupus antikoagulans skal kunne påvises i plasma ved to eller flere lejligheder med mindst 6 ugers mellemrum og være udført efter rekkommendationerne i ISTH Scientific Standardization Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Phospholipid-Dependent Antibodies (7).

Laboratoriemetoder

APS diagnosen kræver en kombination af kliniske og laboratoriemæssige abnormiteter (Tabel 1) bl.a. påvisning af antifosfolipid antistoffer. Disse kan måles dels direkte i kvantitative fast-fase immunnassays (ELISA) og dels indirekte i koagulationstests i form af lupus antikoagulans (LA) (Tabel 2). De to testsystemer har lige siden APS blev defineret været brugt sideløbende. Desværre har manglende standardisering af begge typer assays og

manglende indsigt i antigenspecificiteten af de betydningsfulde antistoffer gjort det meget svært at vurdere og sammenligne studier af APS incidens, præcipiterende faktorer og behandling.

Påvisning af antifosfolipid antistoffer ved hjælp af koagulationstests

Lupus antikoagulans er autoantistoffer (IgG, IgA eller IgM), der interfererer med en eller flere fosfolipid-afhængige koagulationstests. LA er en af de hyppigste årsager til forlænget APTT og defineres som forlænget koagulationstid, der ikke normaliseres ved tilsætning af normalt pladefattigt plasma men derimod ved tilsætning af overskud af fosfolipid. Rekkommendationer for udførelse af analysen er givet af ISTH Scientific Standardization Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Phospholipid-Dependent Antibodies .

Analysen for LA består af flere trin og indebærer brug af vanskeligt standardiserbare biologiske reagenser . Fortolkningen er også vanskelig og resultaterne er semikvantitative. De antistoffer, der giver anledning til LA fænomenet hos patienter med trombosetendens, er formentlig udelukkende antistoffer rettet mod de fosfolipid-bindende plasmaproteiner β_2 gpl eller protrombin

Påvisning af antifosfolipid antistoffer ved hjælp kvantitative fast-fase tests (ELISA)

Autoimmune antifosfolipid antistoffer blev oprindeligt opdaget som følge af falsk positive antistof resultater hos SLE patienter i Wasserman eller reagin analyser for syfilis, hvor en blanding af cardiolipin, lecitin og kolesterol benyttes som antigen . Anticardiolipin antistof ELISA er da også fortsat den mest benyttede metode til påvisning af antifosfolipid antistoffer og indgår stadig alene sammen med LA i klassifikationskriterierne (Tabel 1). Da det imidlertid er blevet klart at cardiolipin ikke

i sig selv er antigenet kræves det nu i kriterierne at man benytter en β_2 gpl-afhængig anticardioli-
pin ELISA.

Antifosfolipid autoantistofferne binder ikke β_2 gpl med væsentlig affinitet i væskefasen, og genkender muligvis kun β_2 gpl der udtrykker specielle epitoper f.eks. når det er i kompleks med fosfolipid og/eller β_2 gpl, der antager en speciel konformation når det bindes til en fast fase. Alternativt har antistofferne simpelthen en højere funktionel affinitet (bivalent binding) overfor epitoper i høj densitet. Dette synes at være det mest sandsynlige. Det er f.eks. kun muligt at opsætte tilfredsstillende assays ved at coate β_2 gpl på specielle polystyrenoverflader (bestrålede eller covalent bindende i høj densitet). Også in vivo er β_2 gpl engageret i binding af fosfolipid (fosfatidylserin) på overflader, nemlig på apoptotiske cellers yderside og på aktiverede trombocytters overflade .

I ELISA for anticardioli-
pin antistof er kilden til β_2 gpl det okseserum, der benyttes til blokering og som tilsætning i inkubationsbuffere. Da anticardioli-
pin antistoffer, men ikke anti- β_2 gpl antistoffer, også ses forbigående ved forskellige infektioner - ikke kun ved syfilis – uden at være associeret med trombose, og da β_2 gpl er den egentlige antigenspecificitet, synes det logisk at anticardioli-
pin antistof ELISA med tiden vil blive erstattet af analyser, der er specifikke for koagulationsproteiner. Forskellige laboratoriers resultater kan endnu ikke uden videre sammenlignes på grund af manglende standardisering såvel af anticardioli-
pin som anti- β_2 gpl assays.

I det assay der er udviklet i Autoimmunafdelingen benyttes covalent bindende overflader og der findes stort set ingen patienter positive i infektions- og sygdoms-kontrolgrupper (Figur 2). Ved undersøgelser af autoantistofforholdene i

Tabel 2

Antistofnomenklatur i forbindelse med antifosfolipid syndrom (APS) (2).

Anticardioli- pin antistoffer

Antistoffer der måles i fast-fase assays med cardiolipin som det immobiliserede antigen. Dette assay kan måle antistoffer mod cardiolipin (som ses ved forskellige infektioner, typisk syfilis) såvel som antistoffer mod serumproteiner, der binder cardiolipin Ca^{2+} -uafhængigt, herunder specielt β_2 gpl men detekterer ikke antistoffer mod protrombin og faktor X. De autoantigene proteiner kan stamme fra patientserum eller fra det bovine serum, der benyttes til at blokere pladerne og/eller er tilstede som en bestanddel i prøvfortyndings-
bufferen.

Antifosfolipid antistoffer

Antistoffer der måles i lupus antikoagulans-assays, i anticardioli-
pin assays og i visse serologiske syfilis tests. Omfatter anticardioli-
pin antistofferne og er enten rettet mod fosfolipid eller fosfolipidbindende proteiner.

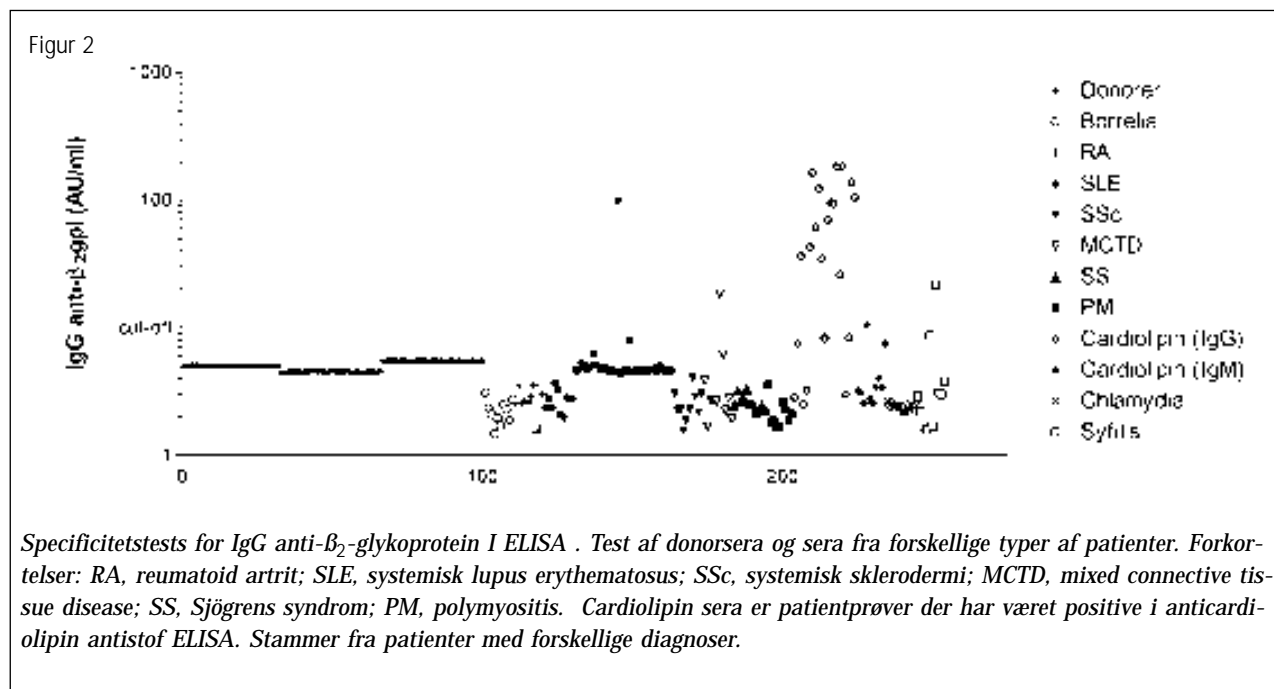
Autoantistoffer mod fosfolipidbindende plasma proteiner

Denne benævnelse er den mest korrekte for de antistoffer der er associeret med APS. Gruppen omfatter udover de ovennævnte også de typer af antistoffer mod fosfolipidbindende proteiner som ikke er detektérbare i lupus antikoagulans tests eller anticardioli-
pin assays, herunder antistoffer mod protein S og protein C.

Lupus antikoagulans

Antistoffer der interfererer med fosfolipid-afhængige koagulationstests, typisk konverteringen af protrombin til trombin. Normalt plasma kan ikke korrigerer den forlængelse af koagulationstider som lupus antikoagulans bevirker. LA kan derved skelnes fra faktormangeltilstande. I praksis udgøres LA meget ofte af antistoffer mod β_2 gpl eller protrombin, en blanding heraf eller mod fosfolipid i kompleks med disse proteiner.

to uafhængige kohorter bestående af henholdsvis 84 SLE patienter og 140 patienter med forskellige bindevævsimmunsygdomme havde næsten alle patienter med anti- β_2 gpl antistoffer af enten IgG eller IgM klasse også påviseligt anticardioli-
pin antistof af samme klasse, mens det omvendte langt fra var tilfældet. F.eks. var henholdsvis 32/84 og 81/140 i de to kohorter positive for IgM anticardioli-
pin antistoffer



mod 8/84 og 11/140 var positive for IgM anti- β_2 gpl. For IgG klassen var dobbelt så mange positive i anticardiolipin antistoftesten som i anti- β_2 gpl testen i den ene kohorte, mens de to grupper var lige store i den anden kohorte. I lighed med efterhånden mange andre undersøgelser fandtes anti- β_2 gpl hermed mere specifik for de kliniske manifestationer af APS i form f.eks. af arterielle og/eller venøse tromboser. Således var IgG anti- β_2 gpl antistoffer signifikant korreleret med trombose, og trombocytopeni var signifikant korreleret med IgM anti- β_2 gpl i begge kohorter.

Der synes at være konsensus om, at påvisning af anti- β_2 gpl antistoffer forbedrer specificiteten af anticardiolipin antistof ELISA med henblik på diagnosen af APS. Anti- β_2 gpl antistofferne afgrænser en subpopulation af anticardiolipin antistof-positive patienter, der har signifikant øget risiko for at udvikle kliniske APS symptomer .

Det er omdiskuteret om ELISA for protrombin antistoffer har nogen værdi i udredningen af APS-mistænkte patienter. Et nyligt arbejde konkluderer at protrombin antistofanalysen er uden værdi, men der benyttes meget forskellige assays i forskellige studier, så en endelig konklusion må afvente assayoptimering og -standardisering. Nylige studier tyder på at assayet kræver protrombin og fosfatidylserin i forening for at give brugbare resultater i form af korrelationer mellem antistoffund og til-

stedeværelsen af APS . Vi arbejder videre med assayudviklingen på denne baggrund, da vi har fundet meget få patienter positive i direkte protrombin antistof ELISA.

Korrelationer mellem klinik og serologi

På trods af de beskrevne metodologiske problemer aftegner der sig holdbare korrelationer mellem serologiske antistoffund og kliniske forløb hos patienter under mistanke for APS . Afhængigt af de valgte metoder og de benyttede kontrolgrupper (specielt med hensyn til alder, infektion og anden differentialdiagnostisk sygdom) optræder anticardiolipin antistoffer hos 1-5% af normale stigende til 12-50% hos ældre normale (>65 år) (sammenfattet i). LA optræder hos 11-30% og anticardiolipin antistoffer hos 24-86% af SLE patienter. LA, såvel som IgG anti- β_2 gpl antistoffer er signifikant korreleret med både arteriel og venøs trombose mens IgG anticardiolipin antistoffer er stærkest korreleret med venøse trombotilfælde hos disse patienter . Antistofniveauer er korrelerede med sygdomsaktivitet og kan optræde intermitterende hos den enkelte SLE patient. Hos normale uden øvrige symptomer er antifosfolipid antistoffer prædiktive for tromboemboliske episoder, specielt for cerebralt infarkt hos patienter <50 år. Follow-up studier over 10-20 år viser at 30-50% af individer med antifosfolipid antistoffer i form af LA

Antifosfolipid syndrom

udvikler APS/tromboser og at LA er en risikofaktor for koronar sygdom hos SLE patienter (odds ratio 3.8, $p = 0.002$).

Konklusioner

En god klinik og et godt kendskab til styrker og svagheder ved laboratorieanalyserne er afgørende for den korrekte identifikation og dermed behandling af APS patienter. Antifosfolipid antistoffer er af betydelig klinisk interesse som følge af deres association med tromboser. Det er vigtigt at identificere APS patienter, da der findes et belæg for at benytte forebyggende behandling med antikoagu-

lantia.

Med ovennævnte som baggrund er et forslag til diagnostisk strategi skitseret i Figur 3. ELISA for anticardiolipin antistoffer og undersøgelse for LA, evt. primært i form af et APTT assay, er indgangsun- dersøgelserne hos en patient suspekt for APS, idet det er de mest sensitive metoder. Hvis disse tests er klart positive har patienten APS. Ved svagt positive og negative analysere- sultater hos patienter med oplagt klinik bør man gentage anticardiolipin testen og sup- plere med anti- β_2 gpl antistof ELISA til fastlæggelse af dia- gnosen.

Tabel 3

Klinisk mistanke om APS

Anticardiolipin IgG og IgM ELISA og LA-test

1. Anticardiolipin eller LA test utvetydigt positiv (afhængigt af det pågældende analyselaboratoriums specifikationer) x 2 med 6 ugers mellemrum
 - APS
2. Anticardiolipin svagt positiv
 - Gentag og udfør anti- β_2 -glycoprotein I ELISA
 - Svagt positiv/positiv anticardiolipin + positiv anti- β_2 -glycoprotein ELISA
 - APS
 - Negativ anticardiolipin + positiv anti- β_2 -glycoprotein ELISA
 - APS mulig
 - Negativ anticardiolipin + negativ anti- β_2 -glycoprotein ELISA
 - APS ikke sandsynlig
3. Anticardiolipin negativ
 - Gentag og udfør anti- β_2 -glycoprotein I ELISA
 - svagt positiv/positiv anticardiolipin + positiv anti- β_2 -glycoprotein ELISA
 - APS
 - negativ anticardiolipin + positiv anti- β_2 -glycoprotein ELISA
 - APS mulig
 - negativ anticardiolipin + negativ anti- β_2 -glycoprotein ELISA
 - APS ikke sandsynlig

Forslag til rationel fremgangsmåde ved ordination af laboratorieanalyser hos patienter med kliniske tegn på APS.

Referencer

1. Hughes, G. R. V. (1983) Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br.Med.J.* 187, 1088-1089
2. Roubey, R. A. S. (1994) Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: A new view of lupus anticoagulants and other "antiphospholipid" antibodies. *Blood* 84, 2854-2867
3. Sheng, Y., Kandiah, D. A., Krilis, S. A. (1998) Anti-beta 2-glycoprotein I autoantibodies from patients with the "antiphospholipid" syndrome bind to beta 2-glycoprotein I with low affinity: dimerization of beta 2-glycoprotein I induces a significant increase in anti-beta 2-glycoprotein I antibody affinity. *J.Immunol.* 161, 2038-2043
4. Hughes, G. R. V. (1998) Hughes' syndrome: the antiphospholipid syndrome. A historical view. *Lupus* 7, suppl.2, S1-S4
5. Wilson, W. A., Gharavi, A. E., Koike, T., Lockshin, M. D., Branch, D. W., Piette, J. C., Brey, R., Derksen, R., Harris, E. N., Hughes, G. R., Triplett, D. A., Khamashta, M. A. (1999) International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 42, 1309-1311
6. Lockshin, M. D., Sammaritano, L. R., Schwartzman, S. (2000) Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 43, 440-443
7. Brandt, J. T., Triplett, D. A., Alving, B., Scharrer, I. (1995) Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb.Haemost.* 74, 1185-1190
8. Triplett, D. A. (2000) Use of the Dilute Russell Viper Venom Time (dRVVT): Its Importance and Pitfalls. *J Autoimmun.* 15, 173-178
9. Oosting, J. D., Derksen, R. H., Entjes, H. T., Bouma, B. N., de Groot, P. G. (1992) Lupus anticoagulant activity is frequently dependent on the presence of beta 2-glycoprotein I. *Thromb.Haemost.* 67, 499-502
10. Bevers, E. M., Galli, M., Barbui, T., Comfurius, P., Zwaal, R. F. (1991) Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb.Haemost.* 66, 629-632
11. Moore, J. E., Mohr, C. F. (1952) Biologically false positive serological test for syphilis. Type, incidence and cause. *J.Am.Med.Assoc.* 150, 467-473
12. Moore, J. E., Lutz, W. B. (1949) Natural history of SLE: approach to its study through chronic biologic false positive reactions. *J.Chronic Dis.* 1, 297-316
13. Regnault, V., de Maistre, E., Wahl, D., Lecompte, T. (2000) Monovalent binding of autoantibodies to beta-2-glycoprotein I, detected using surface plasmon resonance at low antigen density. *Br.J.Haematol.* 109, 187-194
14. Roubey, R. A. S., Eisenberg, R. A., Harper, M. F., Winfield, J. B. (1995) 'Anticardiolipin' autoantibodies recognize b2-glycoprotein I in the absence of phospholipid. *J.Immunol.* 154, 954-960
15. Balasubramanian, K., Chandra, J., Schroit, A. J. (1997) Immune clearance of phosphatidylserine-expressing cells by phagocytes. The role of beta2-glycoprotein I in macrophage recognition. *J.Biol.Chem.* 272, 31113-31117
16. Vazquez-Mellado, J., Llorente, L., Richaud-Patin, Y., Alarcon-Segovia, D. (1994) Exposure of anionic phospholipids upon platelet activation permits binding of beta 2 glycoprotein I and through it that of IgG antiphospholipid antibodies. Studies in platelets from patients with antiphospholipid syndrome and normal subjects. *J Autoimmun.* 7, 335-348
17. Heegaard, N. H. H., Jacobsen, S., Voss, A. (1998) Correlation of IgG and IgM antibodies against beta2-glycoprotein I with thrombotic events and cardiolipin antibodies in SLE patients and controls. *Lupus* 7, suppl.2, S181
18. Carreras, L. O., Forastiero, R. R., Martinuzzo, M. E. (2000) Which are the Best Biological Markers of the Antiphospholipid Syndrome? *J.Autoimmun.* 15, 163-172
19. Voss, A. Systemic lupus erythematosus in the county of Funen. A clinical, epidemiological and serological study. 1999. Ref Type: Thesis/Dissertation
20. Galli, M. (2000) Should we Include Anti-prothrombin Antibodies in the Screening for the Antiphospholipid Syndrome? *J Autoimmun.* 15, 101-105
21. Atsumi, T., Ieko, M., Bertolaccini, M. L., Ichikawa, K., Tsutsumi, A., Matsuura, E., Koike, T. (2000) Association of autoantibodies against the phosphatidylserine- prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum.* 43, 1982-1993
22. Petri, M. (2000) Epidemiology of the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *J Autoimmun.* 15, 145-151
23. Khamashta, M. A., Cuadrado, M. J., Mujic, F., Taub, N. A., Hunt, B. J., Hughes, G. R. (1995) The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome [see comments]. *N.Engl.J Med.* 332, 993-997
24. Khamashta, M. A. (2000) Primary Prevention of Thrombosis in Subjects with Positive Antiphospholipid Antibodies. *J Autoimmun.* 15, 249-253
25. Derksen, R. H. W. M., de Groot, P. G. (2000) Do we know which patients with the antiphospholipid syndrome should receive long-term high dose anti-coagulation? *J Autoimmun.* 15, 259-266. Schwarzenbacher, R., Zeth, K., Diederichs, K., Gries, A., Kostner, G. M., Laggner, P., Prassl, R. (1999) Crystal structure of human beta2-glycoprotein I: implications for phospholipid binding and the antiphospholipid syndrome. *EMBO J.* 18, 6228-6239

Multiple coronary thrombosis:

Multiple culprits in acute coronary syndromes: systemic disease calling for systemic treatment

Erling Falk, Aarhus University Hospital (Skejby), Aarhus, Denmark, December 2000

It is generally assumed that the same atherothrombotic plaque, the culprit lesion, is responsible for unstable angina and subsequent acute myocardial infarction (AMI), and this holds true also for AMI and early reinfarction. The evidence for this assumption is primarily based on the temporal association between presenting and recurring events. Emerging evidence indicates, however, that many complex and rapidly evolving coronary lesions exist indeed in many patients presenting with an acute coronary syndrome, challenging this "single culprit" concept in unstable patients.

Pathoanatomical evidence

Most acute coronary syndromes are caused by acute thrombosis, superimposed on a ruptured or eroded atherosclerotic plaque, with or without concomitant vasospasm (1,2). Plaque rupture is not a rare event. It is followed by a variable amount of hemorrhage into the plaque and luminal thrombosis (often small and non-obstructive), causing sudden and rapid, but often clinically silent, growth of the lesion. It is probably the most important mechanism underlying the episodic (versus linear) progression of some coronary lesions observed by serial angiography (3). Davies et al found ruptured coronary plaques without luminal thrombosis in 9% of persons who died suddenly of non-cardiac causes, increasing to 22% (including 5% with non-occlusive thrombosis) if an atheroma-related disease such as diabetes or hypertension was present (4). And many more ruptured plaques are found in patients dying of rather than with coronary atherosclerosis (3,5,6). In 47 of such patients, we identified 103 ruptured coronary plaques (an average of 2.2/patient) of which only 40 had obstructive, and probably fatal, luminal thrombosis superim-

posed, while the remaining 63 ruptures were without luminal thrombosis or covered only by a small non-obstructive, and thus probably asymptomatic, thrombus (6). None of these ruptured plaques were healed, suggesting they had developed within a relatively short period of time before death, though not necessarily simultaneously. Frink identified 211 ulcerated plaques, of which many were judged to be chronic, in 83 cases of acute coronary death and concluded that ulcerated plaques without thrombosis are ubiquitous and multiple in such patients (5). Finally, a special non-uniform pattern of dense (older) and loosely arranged (younger) collagen, judged to represent the healed stage of subclinical plaque disruption, has recently been identified in many coronary plaques, particularly in those causing chronic high grade stenosis (3).

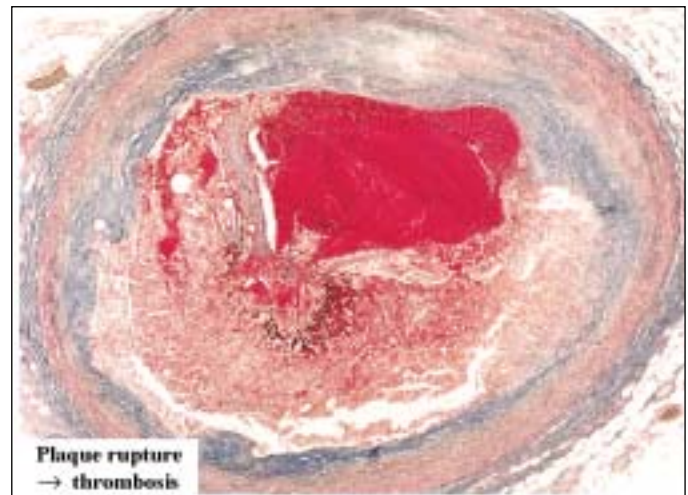
So, plaque rupture, causing episodic plaque growth, is not a rare event in the spontaneous progression of coronary atherosclerosis, and more than one ruptured plaque, with or without thrombosis superimposed, are usually present in persons dying of the disease. The temporal relation among multiple ruptured plaques, particularly whether they occurred simultaneously or not, remains, however, elusive because exact dating of acute coronary lesions is difficult if not impossible.

Regarding dating of acute coronary lesions postmortem, the pathologist has the advantage of being able to examine the lesion directly under the microscope. However, no reliable criteria exist for estimating the age of such lesions. The speed and completeness of healing of eroded or ruptured atherosclerotic plaques and/or luminal thrombi in severely diseased coronary arteries have never been, and probably never will be, determined. The sparse and indirect

information we have suggests that acute plaque events do not heal rapidly. Coronary angioscopic examination of infarct-related arteries after AMI has revealed that healing of culprit lesions may take months (7), and both angiographic (8) and pathoanatomical (5) data indicate that some ruptured plaques never heal completely but persist as chronic ulcerations. The clinical history is not helpful for dating, because plaque rupture is asymptomatic, and if symptoms subsequently develop they are caused by the most dynamic and volatile components of the culprit lesion, thrombosis and vasospasm.

Clinical evidence

Some years ago cardiologists were puzzled by the fact that the number and severity of coronary stenoses were similar in patients with stable and unstable angina, despite the worse short-term prognosis of the latter (9). Ambrose et al were the first to draw attention to the different angiographic morphology of culprit lesions (10), and it was soon realized that the behavior of culprit lesions also differed in the two syndromes. In unstable angina, a typical culprit lesion is angiographically complex (ruptured plaque), intraluminal filling defects (non-occlusive thrombosis) and vasospasm are frequent in the acute phase, and rapid progression to total occlusion (occlusive thrombosis) is impending (9). Later it was realized, primarily thanks to a series of provocative angiographic observations by Kaski's group (11,12), that unstable patients often harbor multiple complex coronary lesions (an average of 2.6/patient) (13) of which only one is usually pointed out as the main culprit. And importantly, the more complex plaques the worse the prognosis (9). These findings have recently been extended to patients with AMI. Goldstein et al. identified multiple complex coro-



nary plaques in as many as 40% of AMI patients undergoing angiographic examination, and the presence of multiple (versus single) complex plaques was associated with adverse clinical outcomes (14). This finding suggests multifocal disease activity with rapid progression of non-culprit lesions post-AMI, previously described by Guazzi et al. (15). In the study by Goldstein et al., patients with single and multiple complex plaques did not differ significantly in age, sex ratio, or the frequency of coronary risk factors, including current smoking, diabetes mellitus, and hypercholesterolemia (14). In non-Q wave AMI, 423 complex lesions were identified in 274 patients (16). Although these figures for complex lesions are impressive, it should be remembered that angiography is able to identify only major plaque events and thus underestimates the real number of "active" coronary lesions. Overall, not only culprit lesions but also other complex, but not considered culprit, lesions progress rapidly during and shortly after an acute heart attack, indicating that multiple plaque ruptures and/or thrombosis occur simultaneously or within a relatively short period of time in the coronary arteries of clinically unstable patients. Regarding dating of acute coronary lesions clinically, the information available is even more doubtful than that used by pathologists (17). In non-

fatal cases, the clinician has to rely on circumstantial evidence derived from a comprehensive evaluation of symptoms, ECG tracings and coronary angiography. The latter provides only a shadow of the complex and dynamic obstructive process and has limited ability to determine whether a given complex lesion is acute, subacute or chronic. Only the presence of intraluminal filling defects, by their propensity to resolve or become occlusive rapidly, appears to be a reliable angiographic marker of acute thrombosis.

Multiple coronary thrombosis

In contrast to the occurrence of multiple complex lesions, multivessel coronary thrombosis appears to be an exceptionally rare clinical finding, at least if

judged by the lack of published cases. In this issue of the Journal, Garbo et al. report their observations in 4 AMI patients and provide compelling clinical and angiographic evidence of multiple coronary thrombosis, developed simultaneously or, at least, within a very short period of time in all 4 (18). Multiple coronary thrombosis, although apparently rarely observed by cardiologists, has been known by pathologists for years. In 1983, 51 recent coronary thrombi (and 29 old coronary occlusions) were identified in 44 patients who died of coronary atherosclerosis (6). The year after, Davies and Thomas published their landmark study on acute coronary lesions in sudden (< 6 hours) coronary death (19). In 100 cases examined postmortem, coronary thrombosis was

identified in 74 cases of which 28 (38%) had more than one discontinuous segment with thrombosis. In all, 115 separate thrombi were found, and major coronary thrombosis, occlud-

ing more than 50% of the lumen, was present in 44 of the 74 cases (19). That is, many of the thrombi identified in this thorough autopsy study were small and non-obstructive and thus probably asymptomatic. And finally last year, Arbustini et al reported their experience in a huge autopsy series of 298 AMI patients; they found multiple coronary thrombi in 29 (10%) of the cases, apparently unrelated to the integrity of the underlying plaque surface (whether it was ruptured or just eroded) (20). So, multiple ruptured plaques, of which many are unhealed and probably ruptured recently, are frequently present in patients with an acute coronary syndrome, and multiple coronary thrombosis is found in more than 10% of autopsied cases. It seems likely that multiple coronary thrombosis has often a rapid and fatal course which may explain why it is rarely recognized clinically.

Atherosclerosis: a systemic disease

The vital question is: why do multiple complex lesions (ruptured plaques), with or without filling defects (acute thrombosis), exist simultaneously in a chronic disease (atherosclerosis) that evolves slowly and silently over decades? If it is more than just a chance finding in an ongoing multifocal vessel wall disease, then simultaneous multifocal disease progression suggests a role for systemic factors. For example, 1) activation of the smoldering inflammation in plaques, with synchronized increase in thrombogenicity (e.g., tissue factor expression) and/or vulnerability (rupture-propensity); 2) simultaneous triggering of rupture-prone plaques (21); and/or 3) simultaneous thrombosis on thrombosis-prone (e.g., eroded or unhealed previously ruptured) plaques, precipitated by a systemic thrombophilic state (22,23). Regardless of the reason,

multiplicity indicates that atherosclerosis is a systemic disease that needs systemic treatment. An invasive approach may be needed to obtain rapid, complete, and sustained reperfusion of infarct-related arteries (direct angioplasty) or to "passivate" one or a few complex lesions that pose a particularly high short-term risk in unstable angina, but a target lesion-based approach alone will not eliminate the threat posed by all the other existing coronary plaques, and their overall risk determines the prognosis at long term (24).

Atherosclerosis is an inflammatory disease (25), and inflammation is particularly frequent and intense in ruptured plaques beneath coronary thrombi (6,26). The role of inflammation in plaque erosion is more questionable (26,27). Similar to other chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, a stable phase may suddenly be punctuated by an acute crisis in atherosclerosis, probably caused by activation of the disease (28,29). Even if the chronic atherogenic stimuli are better, although not exhaustively, characterized than those stimuli that lead to or "precipitate" acute crises, some candidates are beginning to emerge (30,31). Indeed, the frequent finding of more than one complex coronary lesion of which one is the main but not always the only culprit in

unstable patients suggests that more generalized pathogenetic processes may precipitate an acute crisis. The observations by Garbo et al. stress that systemic or global factors are important not only in the development of the underlying "chronic atherosclerotic background" for ischemic heart disease but also in the precipitation of the life-threatening thrombus-mediated acute coronary syndromes (32).

Acknowledgment

Many thanks to Jacob Fog Bentzon for assistance with this editorial comment. 

References

1. Falk E. Stable versus unstable atherosclerosis: Clinical aspects. *Am Heart J* 1999;138:S421-S5
2. Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1994;90:5-11
3. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999;82:265-8
4. Davies MJ, Bland JM, Hangartner JRW, Angelini A, Thomas AC. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischaemic death. *Eur Heart J* 1989;10:203-8
5. Frink RJ. Chronic ulcerated plaques: New insights into the pathogenesis of acute coronary disease. *J Invas Cardiol* 1994;6:173-85
6. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983;50:127-34
7. Van Belle E, Lablanche JM, Bauters C, Renaud N, McFadden EP, Bertrand ME. Coronary angiographic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction: natural history and the effect of thrombolysis. *Circulation* 1998;97:26-33
8. Haft JJ, Al-Zarka AM. The origin and fate of complex coronary lesions. *Am Heart J* 1991;121:1050-61
9. Falk E, Fuster V. Angina pectoris and disease progression. *Circulation* 1995;92:2033-5. Editorial
10. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, Fuster V. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:609-16
11. Chen L, Chester MR, Redwood S, Huang J, Leatham E, Kaski JC. Angiographic stenosis progression and coronary events in patients with 'stabilized' unstable angina. *Circulation* 1995;91:2319-24
12. Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995;92:2058-65
13. Garcia-Moll X, Coccolo F, Cole D, Kaski JC. Serum neopterin and complex stenosis morphology in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:956-62
14. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:915-22
15. Guazzi MD, Bussotti M, Grancini L, De Cesare N, Guazzi M, Pera IL, Loaldi A. Evidence of multifocal activity of coronary disease in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:1145-51
16. Boden WE, Kerensky RA, Bertolet BD, Deedwania P, Chow BK, Pepine CJ. Coronary angiographic findings after non-Q-wave myocardial infarction: an analysis from the VANQWISH trial. *Eur Heart J* 1997;18(Suppl):123. Abstract
17. Ojio S, Takatsu H, Tanaka T, Ueno K, Yokoya K, Matsubara T, Suzuki T, Watanabe S, Morita N, Kawasaki M, Nagano T, Nishio I, Sakai K, Nishigaki K, Takemura G, Noda T, Minatoguchi S, Fujiwara H. Considerable time from the onset of plaque rupture and/or thrombi until the onset of acute myocardial infarction in humans: coronary angiographic findings within 1 week before the onset of infarction. *Circulation* 2000;102:2063-9
18. Garbo R, Steffenino G, Dellavalle A, Russo P. Myocardial infarction with acute thrombosis of multiple major coronary arteries: a clinical and angiographic observation in four patients. *Ital Heart J* 2000; December issue
19. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984;310:1137-40
20. Arbustini E, Bello BD, Morbini P, Burke AP, Bocciairelli M, Specchia G, Virmani R. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999;82:269-72
21. Muller JE. Circadian variation and triggering of acute coronary events. *Am Heart J* 1999;137:S1-S8
22. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissino D, Cattaneo M, Belli C, Mannucci PM, Rosenberg RD. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:61-8
23. Santucci RA, Erlich J, Labriola J, Wilson M, Kao KJ, Kickler TS, Spillert C, Mackman N. Measurement of tissue factor activity in whole blood. *Thromb Haemost* 2000;83:445-54
24. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71
25. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26
26. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44
27. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75
28. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100:2124-6
29. Manzi S, Wasko MC. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:321-5
30. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, O'Fallon WM, Maseri A, Goronzy JJ, Weyand CM. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999;100:2135-9
31. Caligiuri G, Paulsson G, Nicoletti A, Maseri A, Hansson GK. Evidence for antigen-driven T-cell response in unstable angina. *Circulation* 2000;102:1114-9
32. Maseri A. *Ischemic Heart Disease*. Churchill Livingstone. New York, 1995

First published in *Ital Heart J*, vol 1, December 2000.