

# DSTHForum

Medlemsblad for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase



5 | 2003

## Indhold

Beretning fra Bestyrelsen  
Perioden nov. 2002 – nov. 2003

Ref. fra klubmøde:  
Chokoladestænger og  
leverlæsioner

ESC-kursus i  
antitrombotisk behandling  
Referat fra kursus i  
antitrombotisk behandling

Introduktion af Yngre  
Hæmostasiologer  
Invitation til møde

Ny behandling af ALI/  
ARDS?  
Autoreferat

DSTH ønsker vore  
medlemmer og  
sponsorer en  
god jul og et  
godt nytår



## BESTYRELSE

### Formand:

Jørn Dalsgaard Nielsen  
Amtssygehuset i Gentofte, Koagulationslaboratoriet  
Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup  
Telefon: 39 77 31 30  
E-mail: jdn@dadlnet.dk

### Næstformand:

Steen Elkjær Husted  
Århus Amtssygehus, Med. kardiologisk afd. A  
Tage Hansens Gade 2, 8000 Århus C  
Telefon: 89 49 75 75  
E-mail: steen.husted@aes.auh.dk

### Kasserer:

Maja Jørgensen  
Amtssygehuset i Gentofte, Koagulationslaboratoriet  
Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup  
Tlf: 39 77 39 77  
E-mail: maja.joergensen@dadlnet.dk  
Reg.nr.: 9570 Kontonr.: 4989104

### Øvrige bestyrelse:

Søren Risom Kristensen  
Odense Universitetshospital, Afd. KKA, klinisk biokemi  
Søndre Boulevard 29, 5000 Odense C  
Telefon: 66 11 33 33  
E-mail: soeren.risom.kristensen@ouh.fyns-amt.dk

Lene Hjerrild Iversen  
Århus Amtssygehus, kirurgisk afdeling L  
Tage Hansens Gade 2, 8000 Århus C  
Telefon: 89 49 75 75  
E-mail: lene.h.iversen@dadlnet.dk

Hans Rahr  
Odense Universitetshospital, Kirurgisk afd. A  
Søndre Boulevard 29, 5000 Odense C  
Telefon: 66 11 33 33  
E-mail: hans.b.rahr@ouh.fyns-amt.dk

Birthe Søgaard Andersen  
Odense Universitetshospital, Kardiologisk Afdeling B  
Søndre Boulevard 29 5000 Odense C  
Telefon: 66 11 33 33  
E-mail: bsa@dadlnet.dk

### Suppleanter:

Jesper Stentoft  
Århus Amtssygehus, Med.- hæmatologisk afd. B  
Tage Hansens Gade 2, 8000 Århus C  
Telefon: 89 49 75 75  
E-mail: stentoft.haem.aarhusdadlnet.dk

Lars Ulrik Gerdes  
Århus Amtssygehus, Klinisk-biokemisk afd.  
Tage Hansens Gade 2, 8000 Århus C  
Telefon: 89 49 75 75  
E-mail: ulrik.gerdes@dadlnet.dk

## KOLOFON

DSTH-Forum – nr. 5/2003  
Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH).  
Grundlagt 1993.  
DSTH-Forum udgives af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase.  
Bladet udkommer fem gange årligt.  
ISSN 1602-6918

**Forretningsudvalg**  
Bestyrelsen

**Nyhedsbrevets redaktion**  
Bestyrelsen

**Videnskabelig redaktør**  
Søren Risom Kristensen

**Teknisk red./webmaster**  
Torben Bjerregaard Larsen

**DSTH's sekretariat er flyttet ind i Lægeforeningen.**

Den nye adresse er:  
Fællessekretariatet  
Den Almindelige Danske Lægeforening  
Kristianiagade 14, 4. tv.  
2100 København Ø  
Telefon 35 44 84 01  
Telefax 35 44 84 08  
E-mail: bje@dadl.dk  
Att.: Birgitte Jensen

### Udvalg

**PR/Sponsorudvalg**  
Jørn Dalsgaard Nielsen  
Steen Elkjær Husted

**Juridisk udvalg**  
Lene Hjerrild Iversen  
Søren Risom Kristensen

**Kursusudvalg**  
Jørn Dalsgaard Nielsen  
Steen Elkjær Husted

**WEB-udvalg**  
Torben Bjerregaard Larsen (webmaster)  
Jørn Dalsgaard Nielsen

**Uddannelsesudvalg**  
Jørn Dalsgaard Nielsen  
Steen Elkjær Husted  
Maja Jørgensen  
Søren Risom Kristensen

### Indlæg til DSTH-Forum

Alle indlæg fremsendes til DSTH, c/o Søren Risom Kristensen, Odense Universitetshospital, Afd. KKA, klinisk biokemi, Søndre Boulevard 29, 5000 Odense C, (e-mail: soeren.risom.kristensen@ouh.fyns-amt.dk), 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 inden for DSTH's interesseområder kan frit fremsendes og vil blive bragt løbende.

Indlæg vedlægges 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. Redaktionen forbeholder sig dog ret til at foretage typografiske tilrettelser af hensyn til bladets samlede layout.

Gode tegninger kan vedlægges til indscanning. Udvalgte artikler eller PowerPoint-præsentationer lægges parallelt ud på

DSTH's hjemmeside ([www.dsth.dk](http://www.dsth.dk))  
Et grafisk element som indgår i et Word eller WP-dokument, bedes om muligt også vedlagt som EPS- eller TIFF-fil. Er dette ikke muligt, kan grafiske elementer vedlægges som print (i god kvalitet) til indscanning.

**Annonceinformation – se [www.dsth.dk](http://www.dsth.dk).**

#### Deadlines 2004

1. udgave 2004	Mandag 2. februar
2. udgave 2004	Mandag 26. april
3. udgave 2004	Mandag 2. august
4. udgave 2004	Mandag 27. september
5. udgave 2004	Mandag 29. november

#### Hjemmesiden ([www.dsth.dk](http://www.dsth.dk))

Indlæg og præsentationer fra private sendes til DSTH's webmaster Torben Bjerregaard Larsen ([webmaster@dsth.dk](mailto: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 inden for tromboseområdet. Interesserede bedes kontakte Sponsorudvalget ([sponsor@dsth.dk](mailto:sponsor@dsth.dk)).

**Redaktionel tilrettelæggelse og produktion**  
Tuen-media/TM Infolink

# Beretning fra bestyrelsen for perioden XI-2002 – XI-2003

## Bestyrelsen har i beretningsperioden bestået af:

*Jørn Dalsgaard Nielsen (JDN)*, formand  
*Steen Elkjær Husted (SEH)*, næstformand  
*Søren Paaske Johnsen (SPJ)*, sekretær  
*Søren Risom Kristensen (SRK)*, videnskabelig redaktør  
*Maja Jørgensen (MJ)*, kasserer  
*Lene Hjerrild Iversen (LHI)* og  
*Hans Rahr (HR)*

## Suppleanter:

*Jesper Stentoft*  
*Lars Ulrik Gerdes*

## Udvalg:

- Forretningsudvalg: JDN og SPJ
- Kursusudvalg: JDN, SEH og SPJ
- Juridisk udvalg: LHI og SRK
- PR/Sponsorudvalg: JDN, SEH og SPJ
- Uddannelsesudvalg: JDN, SEH, MJ og SRK
- Web-udvalg: Torben Bjerregaard Larsen, JDN og SPJ

## Møde- og kursusaktiviteter:

- 10. Årsmøde i Brædstrup: Antitrombotisk behandling – hvad er der sket de sidste 10 år?
- Kirurgisk workshop, Århus Amtssygehus
- Basalkursus i trombose og hæmostase, Vejle fjord Centret
- Videnskabeligt møde: Cancer and Thrombosis, Amtssygehuset i Gentofte

- Medicinsk workshop, Århus Amtssygehus
- To klubmøder: Dyremodeller i trombose- og hæmostaseforskning

## Udgivelser:

DSTHForum, 5 numre i 2003  
DSTH's website: [www.dsth.dk](http://www.dsth.dk) opdateres løbende.

Der har i perioden været afholdt 8 bestyrelsesmøder. Ved flere af møderne er uddannelsesreformen blevet diskuteret. Den ny speciallægeuddannelse vil omfatte et mindre antal specialer end hidtil, og ansvaret for uddannelsernes sammensætning lægges i vidt omfang ud til specialeselskaberne. Som noget nyt vil der også blive mulighed for at de videnskabelige selskaber definerer fagområder og fastsætter de uddannelsesmæssige krav hertil. For at få nærmere oplysninger herom havde DSTH's uddannelsesudvalg i maj måned et møde med kontorchef, overlæge, dr. med. Karsten Bech, Sundhedsstyrelsen. Maja Jørgensen har givet referat af mødet i DSTHForum nr. 3 og ved mødet umiddelbart inden DSTH's generalforsamling. Mulighederne for oprettelse af trombose og hæmostase som fagområde har været drøftet i september måned ved et visionsseminar, hvortil yngre og seniøre medlemmer af DSTH var inviteret. Der var enighed om, at det er en god idé, men den endelige udformning af uddannelseskravene er endnu ikke på plads. Dette skal gerne ske inden for de nærmeste måneder, således at



## Budget 2003/2004

Budget for perioden 1. september 2003 - 31. august 2004

	Budget 2003/04	Regnskab 2002/03
<b>Indtægter</b>		
Kontingenter	150.000	95.465
Annonceindtægter	250.000	252.000
Kursusindtægter	250.000	206.442
<b>Indtægter i alt</b>	<b>650.000</b>	<b>553.907</b>
<b>Udgifter</b>		
Mødeudgifter	250.000	143.347
Nyhedsbrev	200.000	188.774
Kursusudgifter	160.000	132.318
Administrationsudgifter	40.000	10.121
Anskaffelse af AV-udstyr m.m.	-	-
<b>Udgifter i alt</b>	<b>650.000</b>	<b>474.560</b>
Indtægter i alt	650.000	553.907
Udgifter i alt	650.000	474.560

den færdige beskrivelse af fagområdet kan sendes til Dansk Medicinsk Selskab inden 1. maj 2004.

Bestyrelsen besluttede i begyndelsen af året at ændre DSTH's mødeaktiviteter. Det har tidligere været afholdt flere videnskabelige møder, hvor det har været svært at samle et rimeligt antal tilhørere. Vi har derfor reduceret antallet af videnskabelige møder til to årligt, hvoraf årsmødet udgør det ene. Det muliggjorde, at vi til det andet møde om cancer og trombose kunne invitere flere udenlandske foredragsholdere og således arrangere et møde på højt internationalt niveau. Vi vil stadig gerne kunne medvirke til, at forskere, der interesserer sig for snævre områder inden for trombose og hæmostase, får mulighed for at afholde møder og har derfor indført begrebet klubmøder som ny aktivitet. Det er foreløbig blevet til to klubmøder blandt forskere, der anvender dyremodeller i trombose og hæmostaseforskning. Vi håber, at flere vil benytte sig af denne mulighed i det kommende år. En anden nyskabelse er afholdelse af workshops, hvor vi udnytter, at DSTH repræsenterer et område, der er relevant for de fleste somatiske specialer. I år har vi arrangeret workshops med fokus på henholdsvis de kirurgiske og medicinske specialer. Vi har planlagt at forsætte med disse møder det kommende år. Næste workshop vil blive arrangeret i samarbejde med speciallæger i intensiv terapi.

Ved det tidligere omtalte visionsseminar i september drøftede man oprettelse af bredere funderede arbejdsgrupper i DSTH's med henblik på at få et større antal personer end hidtil involveret i udarbejdelse af retningslinier og klaringsrapporter. Hver arbejdsgruppe har et antal "kernepersoner" (nukleusgruppe), der fungerer som arbejdsgruppens bestyrelse og rapporterer til DSTH's bestyrelse. Ved et møde den 13.11.2003 redegjorde overlæge, dr. med. Per Thayssen for Dansk Cardiologisk Selskabs gode erfaringer med arbejdsgrupper og nukleusgrupper. DSTH planlægger at nedsætte en række arbejdsgrupper i den kommende periode. Følgende emner er under overvejelse: Trombofili, AK-behandling, hormoner og tromboserisiko, trombose- og hæmostaseproblemer i kirurgien, trombotisk mikroangiopati og DIC, onkologi og trombose.

Bestyrelsen er blevet opmærksom på, at DSTH de seneste år ikke har givet tilstrækkelig plads til yngre forskere inden for trombose og hæmostase ved afholdte møder. Bestyrelsen har derfor besluttet, at der i forbindelse med videnskabelige møder i den kommende periode skal gives plads til frie foredrag. Selskabets sekretær Søren Paaske Johnsen har på grund af egne videreuddannelsesplaner ikke ønsket at genopstille til sekretærposten. Søren har i den forløbne periode gjort et uvurderligt stort arbejde for selskabet og har medvirket til at arrangere, at sekretærarbejdet i selskabet fremover vil blive lettere

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

## Årsregnskab 2002/2003

Resultatopgørelse for perioden  
1. september 2002 - 31. august 2003

	2002/03	2001/02
<b>Indtægter</b>		
Kontingenter	95.465	92.000
Annonceindtægter	252.000	247.200
Kursusindtægter	206.442	198.754
<b>Indtægter i alt</b>	<b>553.907</b>	<b>537.954</b>
<b>Udgifter</b>		
Mødeudgifter	143.347	85.965
Nyhedsbrev	188.774	166.618
Kursusudgifter	132.318	200.871
Administrationsudgifter	10.121	30.676
Anskaffelse af AV-udstyr m.m.	-	44.477
<b>Udgifter i alt</b>	<b>474.560</b>	<b>528.607</b>
Indtægter i alt	553.907	537.954
Udgifter i alt	474.560	528.607
<b>Resultat før renter</b>	<b>79.347</b>	<b>9.347</b>
Renteindtægter	4.137	6.076
<b>Årets resultat</b>	<b>83.484</b>	<b>15.423</b>

Årsregskabet 2002/2003 godkendt

Jørn Dalsgaard Nielsen                      Steen Husted  
Formand DSTH                                      Næstformand DSTH

Søren Paaske Johnsen                      Maja Jørgensen  
Sekretær DSTH                                      Kasserer DSTH

at overkomme, idet mange af opgaverne vil blive overdraget til Lægeforeningens Fællessekretariat. Ved dette skift får vi sekretariatsfunktion sammen med en række andre selskaber og en mere permanent adresse, fast forankret arkiv og adgang til bl.a. økonomistyring og uddannelsessekretariat i Lægeforeningen efter nærmere aftale. Kontaktperson er Birgitte Jensen, Fællessekretariatet i Lægeforeningen, Kristianiagade 14, 4. tv. 2100 København Ø.  
Til slut en tak til de mange medlemmer, som også i år

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

## Årsregnskab 2002/2003

Balance 31. august 2003

	31/8 2003	31/8 2002
<b>Aktiver</b>		
Likvide midler	401.545	305.768
Tilgodehavende moms	17.625	-
Annoncedebitorer	-	52.500
Omsætningsaktiver i alt	419.170	358.268
<b>Aktiver i alt</b>	<b>419.170</b>	<b>358.268</b>
<b>Passiver</b>		
Egenkapital primo	222.686	207.263
Overført af årets resultat	83.484	15.423
<b>Egenkapital i alt</b>	<b>306.170</b>	<b>222.686</b>
Hensættelse vedr. kursusvirksomhed	0	50.000
Hensættelse vedr. Forskerseminar	0	35.000
Hensættelse vedr. arbejdsgrupper	85.000	0
Hensættelse vedr. videnskabeligt møde	20.000	20.000
<b>Hensættelser i alt</b>	<b>105.000</b>	<b>105.000</b>
Skyldige beløb	8.000	30.582
Kortfristet gæld i alt	8.000	30.582
<b>Passiver i alt</b>	<b>419.170</b>	<b>358.268</b>

har knoklet for DSTH's formål i udvalg, ved kurser og som engagerede kolleger. I er med til at gøre DSTH til et levende selskab og til stor inspiration for bestyrelsen. Tak for det, og på gensyn i arbejdsgrupperne i 2004!

På bestyrelsen vegne  
Jørn Dalsgaard Nielsen

# Chokoladestænger og leverlæsioner

Referat af 2. klubmøde om Dyremodeller i Trombose- og Hæmostaseforskning

Af Hans B. Rahr, Kirurgisk Afd. A, Odense Universitetshospital

Også ved dette møde for dyreinteresserede trombose- og hæmostaseforskere kom vi vidt omkring i såvel dyreriget som det hæmostatiske system og dets funktioner.

Dyrlæge Aage Kristian Olsen fortalte om sine to forskellige serier af dyreeksperimentelle undersøgelser, dels de eksperimenter, der ligger til grund for hans Ph.D.-afhandling "Animal models in thrombosis research" (forsvaret april 2002), dels hans aktuelle forskning på PET-centeret ved Aarhus Kommunehospital.

Ph.D.-afhandlingens formål var at udvikle en dyremodel for postprandial koagulationsaktivering, idet det på forhånd var kendt, at indtagelse af fedtrige måltider kan føre til aktivering af Faktor VII hos mennesket. To forskellige dyrearter (minigrise og rotter) blev undersøgt, en række forskellige former for fedtindgift (inkl. Snickers® chokoladestænger!) blev afprøvet, og en række forskellige koagulationsassays blev valideret. Det viste sig, at enteral indgift af Intralipid® var den bedste metode til at fremkalde hyperlipidæmi hos både minigrise og rotter, men at kun rotterne aktiverede Faktor VII. Man måtte konkludere, at rotten, men ikke minigrisen, synes velegnet som dyremodel til belysning af den kliniske betydning af postprandial Faktor VII-aktivering.

Aage Kristian Olsens seneste forskning på AKH drejer sig om en grisemodel for apopleksi. Bedøvede grise påførtes et cerebralt infarkt ved at dele og ligere den ene gren af a. cerebri media, hvorefter blodgennemstrømning og iltforbrug i det infarcerede område blev belyst ved PET-scanning. Det pågældende infarkt forårsagede ingen påviselige motoriske udfald hos grisene, der i ugerne efter infarkt opførte sig normalt og syntes at befinde sig vel. Modellen synes altså velegnet til langtidsstudier af apopleksi. Dyrlægerne Mikael Tranholm og Brian Lauritzen fra forskningsafdelingen hos Novo Nordisk fortalte om

erfaringer med hvad man kunne kalde modsætningen til de mange trombosemodeller, nemlig en blødningsmodel. Interessen for en sådan model er naturligvis induceret af virksomhedens arbejde med produkter til behandling af blødning og hæmofili, f.eks. NovoSeven®. En række forskellige dyrearter indgår i eksperimenterne, bl.a. grise, kaniner og mus. Blandt problemerne er metodernes reproducerbarhed. F.eks. varierer blødningen fra selv veldefinerede leverlæsioner meget fra forsøgsdyr til forsøgsdyr, ligesom der er betydelige artsforskelle. Det er også vanskeligt at relatere blødningen til de i dag anvendte koagulationsassays. Trombelastografi kunne være et bud på en metode til karakterisering og monitorering af det hæmostatiske system hos dyr.

Der var rigelig spørge- og diskussionslyst, bl.a. påpegede Mikael Tranholm størrelsesforholdet mellem de relativt diskrete stigninger i FVIIa-niveauet, som Aage Kristian Olsen udforskede som risikofaktor for trombose, og de megadoser af FVIIa, som man tilsyneladende ustraffet kan give til f.eks. traumepatienter. Mulige årsager til dette blev debatteret, bl.a. kunne forskelle i patogenesen til tromber i et arteriosklerotisk og et sundt kartræ tænkes at være af betydning. Fra klinikerside blev det atter påpeget, at vi mangler viden om den kausale betydning af de biokemiske risikomarkører, vi kender, og netop derfor er det så vigtigt at udvikle gode dyremodeller.

Der var enighed om, at manglende validering og standardisering af de i dag tilgængelige assays er blandt de største – måske det største – problem i anvendelsen af dyremodeller i trombose- og hæmostaseforskning, og at det ville være en fornem (men stor!) opgave for den aktuelle "klub" at finde frem til det eller de assays, det kunne være umagen værd at fokusere nærmere på. Det vil blive temaet for det næste klubmøde, som vil finde sted til foråret.

# ESC-kursus i antitrombotisk behandling

Søren Hjortshøj, Kardiologisk afdeling, Aalborg Sygehus

16.- 18. oktober afholdtes kursus i antitrombotisk behandling ved European Heart House i Nice. Kurset er en del af den brede vifte af kardiologisk orienterede kurser, der afholdes under European Society of Cardiology (ESC). De direkte initiativtagere til kurset er ESC's arbejdsgruppe indenfor området, og selve kursusledelsen bestod af Steen Dalby Kristensen fra Skejby Sygehus og Raffaele de Caterina fra Chieti i Italien. Man havde sammensat et panel af eksperter, der i deres foredrag dækkede området bredt – såvel mere grundlæggende emner som de sidste nye kliniske studier.

Kursets første dag var helliget ny viden indenfor koronartrombosens patologi samt nye nuværende og kommende antitrombotiske farmaka. Dag to og tre blev anvendt til gennemgang af de antitrombotiske strategier hos udvalgte patientgrupper, f.eks. akut koronart syndrom, PCI-patienter og diabetikere. Det primære fokus for kurset var koronar sygdom, men der var også indlæg, der gennemgik den antitrombotiske behandling ved lungeemboli og atrieflimren. Sessionerne var gennemgående af meget høj kvalitet, men et par af den skal fremhæves her.

Andrew Marea fra Dublin redegjorde for de genetiske risikofaktorer for koronar trombose. En familieanamnese med hjertesygdom er en svær risikofaktor for hjertesygdom hos yngre personer, men med stigende alder svækkes denne sammenhæng. En del monogene lidelser er identificeret indenfor lipidomsætningen, udvikling af type 2 diabetes og hypertension. Familiær hyperkolesterolemie er et eksempel herpå. Indenfor koagulationssystemet findes de velkendte mutationer der har betydning for trombose i det venøse kredsløb (f.eks. Faktor V Leiden og Faktor II G20210A), men man finder også polymorfier, der påvirker udviklingen af

atherotrombotisk sygdom. F.eks. er der polymorfier i glykoproteinreceptor IIb/IIIa, der kan medvirke til øget binding til fibrinogen og dermed øget tendens til trombocyttaggregation. Imidlertid har det været svært bevise denne sammenhæng i kliniske studier. Interessant nok findes der data, der tyder på at rygning forværrer (den mulige) effekt af GP IIb/IIIa polymorfismen med en faktor 10.

John Martin, London, holdt et provokerende foredrag (uden andre hjælpemidler end 3 stykker håndskrevet karton), hvori han udfordrede det der af mange i salen blev opfattet som grundlæggende viden - at koronartrombosen skyldes ruptur af et vulnerabelt plaque. Hans pointe var, at "ingen har set en plaqueruptur finde sted", og at vi baserer vores tilgang på indicier. John Martin fik tydeligvis ikke mange overbevist om det forkerte i plaque-teorien, men det var forfriskende at høre en mand, der turde stille kritiske spørgsmål ved ellers accepterede dogmer.

Carlo Patrono, University of Rome, Italien, er kendt for sin forskning indenfor acetylsalicylsyre (ASA). Han holdt et meget veldisponeret indlæg om resistens overfor ASA. Han gjorde bl.a. opmærksom på de muligheder der var for farmakologisk interaktion med ASA. F.eks. kan Ibuprofen konkurrere med ASA om binding til COX-1 enzymet, således at en hæmning af enzymet ikke er fuldstændig. Klinisk kan dette aflæses i øget risiko for akut koronart syndrom hos patienter i denne behandling (MacDonald and Lei, Lancet 2003; 361:573-4). Ved anvendelse af Diclofenac genfindes denne association ikke.

Behandlingen af patienter med akut koronart syndrom (AKS) blev grundigt gennemgået ud fra forskellige vinkler. Flere studier – herunder det i Danmark velkendte FRISC-II - har vist, at patienter

med Non-ST-elevations AMI/ustabil angina pectoris har gavn af en invasiv strategi med forudgående antitrombotisk behandling (Lavmolekylært heparin, ASA, Clopidogrel). Glykoprotein IIb/IIIa receptorblokkerne var forudset at skulle spille en stor rolle i "nedkølingen" af patienter inden revaskularisering. Imidlertid har disse stoffer ikke rigtig indfriet de store forventninger, hvilket især GUSTO-IV viste. Orale formuleringer af stofferne har ligefrem medført en øget mortalitet, formentlig på grund af suboptimal receptorblokada. Der var i panelet enighed om, at man kunne anvende disse stoffer ved udvalgte patienter, men at man i øvrigt måtte foretrække hurtig koronarangiografi og revaskularisering.

Indenfor behandlingen af ST-elevations AMI er der efterhånden en del undersøgelser, der tyder på, at direkte PCI er overlegen i forhold til trombolyse (Se også Lancet 2003, 361:13-20). Trombolysbehandling er dog på ingen måde uddateret. Kurt Huber, Wien, fortalte om præhospital trombolyse (dvs. i ambulancen), der i forhold til traditionel "in-hospital" trombolyse synes at have effekt på mortaliteten. Der pågår studier af faciliteret PCI, dvs. hvor der gives bolus trombolyse umiddelbart efterfulgt af PCI.

Steen Dalby Kristensen kunne berette om forholdene i Danmark efter DANAMI-2 undersøgelsen. Som bekendt har man ikke blot indført primær PCI som standardbehandling i hjertecentrenes optageområde, men man transporterer også gerne patienter over længere afstande. Den afsluttende diskussion viste, at trombolysbehandling – med evt. senere invasiv undersøgelse - stadig har mange fortalere rundt omkring i Europa.

På kurset blev også nye antitrombotiske farmaka berørt. Først og fremmest er der flere direkte trombin-

hæmmere på vej. I modsætning til hepariner er det karakteristisk for trombinhæmmerne, at de er uafhængige af antitrombin for at kunne udøve deres inhiberende virkning på trombin. Ximelagatran er relativt langt fremme og forventes markedsført indenfor det næste år – indledningsvis dog med indikationen dyb venetrombose. Ximelagatran-studier indenfor atrieflimren (SPORTIF III) og akut koronart syndrom (ESTEEM) har været lovende.

Bivalirudin, en anden direkte trombinhæmmer, er ligeledes på vej frem. Bivalirudin udmærker sig ved at hæmme såvel solubelt som klot-bundet trombin på grund af en relativ lille molekylestørrelse. Stoffet er foreløbig, i kombination med acetylsalicylsyre, godkendt i USA som alternativ til ufraktioneret heparin ved patienter, der får foretaget PCI. Et større randomiseret multicenterstudium, ACUITY, vil i nær fremtid undersøge Bivalirudin versus heparin ved patienter med akut koronart syndrom, der får foretaget PCI tidligt i forløbet. Man vil i denne store undersøgelse med ca. 10.000 patienter også have behandlingsarme, hvor kombinationen af Bivalirudin og Abciximab skal vurderes.

Kurset havde i alt ca. 70 deltagere fra forskellige europæiske lande. Der var god interaktion med panelet af foredragsholdere. Kurset var generelt velgennemført på det faglige plan, ligesom de rent praktiske foranstaltninger var helt i orden. Alt i alt kan kurset absolut anbefales.

Tak til Pfizer, Danmark, der gjorde deltagelse i kurset mulig.



## Introduktion af Yngre Hæmostasiologer

# En ide, en mulighed, et springbræt

Ved DSTH's visionsseminar d. 12-13 September 2003 blev det klart at en række yngre læger føler et bydende behov for plads og muligheder til at drøfte og udveksle ideer og erfaring indenfor området – trombose og hæmostase. Der blev også talt en del om Tordenskjolds soldater og behovet for at synliggøre og give plads for de yngre kræfter i DSTH. Der blev særlig lagt vægt på at DSTH skal gøre det muligt for yngre at præsentere egne data, få evalueret deres ideer af erfarne videnskabsfolk, få opbygget et netværk, blive inspireret og inspirere andre. På opfordring fra en række af de yngre kræfter tilstede ved visionsseminaret og med fuld opbakning fra seniorerne, blev det vedtaget at lade de undertegnende bevise dette behov og vigtigheden af oprettelsen af Yngre Hæmostasiologer under DSTH.

Nedenfor er en række punkter over de første tanker samt nogle muligheder. Vi appellerer til at alle der er interesseret, fra såvel DSTH som fra andre lægevidenskabelige selskaber med interesse indenfor området trombose og hæmostase, vil møde op til det første møde og bidrage til yderligere konkretisering og udformning af fremtidige mål og midler. Det er således vores intention af Yngre Hæmostasiologers profil skal tegnes af aktive med-kombatanter og ikke af Tordenskjolds soldater !

### Hvem?

Nye og Yngre medlemmer i DSTH med interesse for hæmostasiologien og som arbejder med eller gerne vil

arbejde med projekter og udvikling indenfor dette felt.

### Hvorfor?

Øge synligheden af de videnskabelige aktiviteter

Øge interessen for DSTH via problem-orienterede workshops og motivation for forskning.

### Skabe et forskningsforum

Øge det videnskabelige niveau af den genererede forskning gennem nationalt samarbejde samt støtte og bidrage til etablering af samarbejder nordisk og internationalt.

Øge indflydelsen på uddannelsen indenfor denne ekspert funktion.

### Hvad?

Web-site på DSTH's hjemmeside samt faste indlæg i DSTH forum (5 gange årligt)

Indlæg om igangværende og kommende projekter eller debatindlæg vedrørende projekter eller gængse behandlingsprincipper.

Liste over projekter og kontaktpersoner, samt ressourcepersoner eventuelt seniorer eller medlemmer med særlige kompetence områder

Møder med vægt på opdatering af konkret viden indenfor hæmostasiologien



# Yngre Hæmostasiologer – 1. møde

Sted og tidspunkt: Klinisk Biokemisk afdeling - 1. sal - Auditoriet, Odense Universitetshospital  
Torsdag 22. januar 2003 kl. 15.00 - 18.00.

- 15:00 - Velkomst ved Benny Sørensen, Hæmofilicenteret, Skejby Sygehus og Anna-Marie Münster, Afd. KKA, Odense Universitetshospital
- 15:15 - Videnskabelig stimulering:
- Homocystein og hæmostase**  
Liselotte Sabroe Ebbesen, Karkirurgiskafdeling, Skejby Sygehus  
og  
**Aspirin resistens**  
Tina Poulsen, Kardiologisk afdeling, Odense Sygehus
- 16:15 - Kaffe pause
- 16:30 - Idé-generering og konkretisering af planerne for Yngre Hæmostasiologer
- 18:00 - På gensyn

Årlige møder/Workshops - hands on:

- Behandling af LE/DVT,
- Akut coronart syndrom,
- Stroke,
- Dyremodeller i trombose og hæmostase

forskningen,

- Laboratorieteknikker og anden relevant forskningstræning
- o.s.v.

Forskningsforum for uformelle diskussioner, fremlæggelse af forskningsresultater, protokoller eller ideer/overvejelser til nye projekter. Derudover forum for de nye folk som gerne vil i gang, og hvor de nødvendige kontakter kan formidles.

Yngre Hæmostasiologer skal som en naturlig del af DSTH være repræsenteret på alle DSTH's møder med et indlæg af relevans for det givne emne. Sommerskole med kursus aktivitet - evt. Nordisk eller Europæisk regi (ETRO). Et forslag kunne være 2-3 dage på Vejle fjord Center.

Eftermiddagsmøder for alle interesserede men med primært fokus på yngre læger og medicinstuderende med henblik på:

- Bibringelse af konkret viden om aktuelle problemer og håndtering heraf.
- Motivation for og information om forsknings- og karriere muligheder.

Arbejde for udveksling til specialafdelinger nationalt som nordisk i forbindelse med opnåelse af ekspert funktion indenfor hæmostasiologien.

## Økonomi?

Omkostninger til afholdelse af møder, workshops og eventuelle transportudgifter.

## Fremtiden

Ovenfor var de første strøtanker. Som det fremgår mangler der stadig en del arbejde som vi håber I alle vil tage del i. Hjælp os med at vise behovet og viljen - vi glæder os til at høre jeres input og ser frem til at se så mange som muligt på Yngre Hæmostasiologers første møde hvor vi vil arbejde videre med tankerne og mulighederne.

Med venlig hilsen,  
Anna-Marie Münster, Benny Sørensen

# Lokal inhalations behandling med plasminogen aktivator - en ny behandling af ALI/ARDS?

Anna-Marie Bloch Münster, ph.d. og Jørgen Gram, dr. med.

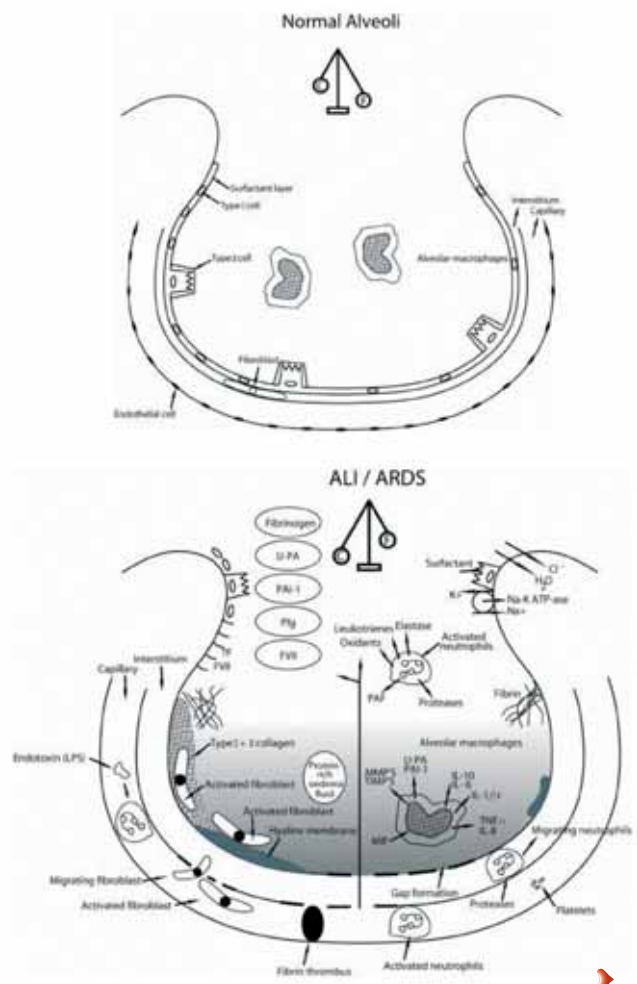
Acute respiratory distress syndrome (ARDS) er en klinisk sygdoms enhed med akut lunge skade og en mortalitet omkring 30% (Bernard et al 1994). Patogenesen til ARDS er kompleks og endnu ikke fuldstændig klarlagt men involvere et komplekst sammenspil mellem inflammation og hæmostase (Figure 1). Flere undersøgelser tyder på at fibrinaflejringer i alveolerne er essentiel i udviklingen af ARDS. Postmortem undersøgelse af lunger fra patienter med akut lungeinsufficiens (ALI) har vist tilstedeværelsen af fibrinaflejringer intraalveolært og intravaskulært, samt diffus interstitiel inflammation og fibrose (Ashbaugh et al 1967, Bacofen & Weibel 1982). Fibrinaflejringerne er fundet korreleret til en lokal aktivering af koagulationssystemet. Alveolernes indhold af proteiner involveret i fibrin dannelse og nedbrydning, samt tilstedeværelsen af en ændret lokal alveolær hæmostatisk balance fra en normal profibrinolytisk tilstand til en prokoagulant tilstand med nedsat fibrinolyse hos ARDS patienter (Idell et al 1989a, Bertozzi et al 1990, Idell et al 1991), gør det interessant at undersøge om lokal behandling med plasminogen aktivator kan gendanne det profibrinolytiske miljø i lungerne og forbedre prognosen for ARDS patienter.

Urokinase (u-PA) er den naturlige plasminogen aktivator i lungerne. U-PA frigives fra de alveolære makrophager (Chapman et al 1984). Single-chain urokinase plasminogen aktivator er pro-enzymet til u-PA. Scu-PA demonstrere i modsætning til u-PA en fibrin specifik clot lyse (Liu & Gurewich 1991, Liu & Gurewich 1992, Longstaff et al 1992).

For at undersøge anvendeligheden af en lokal administration af den naturligt forekommende plasminogen aktivator, var det nødvendigt at undersøge: 1) om rekombinant single chain urokinase plasminogen aktivator (rscuPA) kan forstøves med en partikelstørrelsesfordeling, som muliggør deponering i de dybe luftveje, uden at det mister sin specifikke effekt; 2) effekten, i en dyremodel, af et svært traume på den hæmostatiske balance dels systemisk og dels i alveolerne; 3) om

sådanne lokale ændringer kan påvirkes gunstigt ved inhalation af rscuPA.

Rekombinant scuPA kan forstøves i en jet forstøver (Ventstream) uden at miste sin aktivitet og med en partikelstørrelse (mass median diameter 2,96  $\Phi$ m), bestemt ved laser-diffraktion, der muliggør deponering i de dybe luftveje. Ultralydsforstøvning (Syst'Am DP 100) derimod forårsager et væsentligt tab af enzymatisk aktivitet (Münster et al 2000) I en dobbeltblind placebo kontrolleret undersøgelse på 35 grise fandtes det, at et skudtraume mod et



bagben inducerede en komminut femurfraktur med en målbar og reproducerbar energifabsætning i vævet (median 27,6 J/kg). Dyrerne blev efter induktion af traumat respirator behandlet i 48 timer. Skudtraumat inducerede en systemisk aktivering af koagulationen, idet vi fandt et fald i koncentrationen af trombocytter, tissue factor og protein C aktivitet, hvorimod antithrombin aktiviteten kun udviste et forbigående fald. Derudover fandtes en forlænget aktiveret partiel thromboplastin tid og prothrombin tid, en stigende fibrinogen koncentrationen og en forbigående stigning i koncentrationen af soluble fibrin (Münster et al 2001). Ved analyse af bronchoalveolær skyllevæske (BAL-væske) fandtes nedsat fibrinolytisk aktivitet i placebo gruppen. Hvorimod inhalation af 240 mg rscuPA 24 timer efter traumat medførte signifikant stigende koncentrationer af u-PA antigen, uPA aktivitet og plasmin specifik fibrinolytisk aktivitet i bronchoalveolær skyllevæske forenelig med, at rscuPA var blevet deponeret i de dybe luftveje. Disse fund antyder at inhalation af rscu-PA kan ændre den lokal

hæmostatiske balance og genskabe den normale profibrinolytiske tilstand alveolært. Ingen systemisk øget fibrinolytisk aktivitet blev observeret efter lokal administration af rscu-PA (Münster et al 2002). I et forsøg på at estimere overfladearealet af alveole væggene dækket af fibrin anvendte vi immunhistokemi og stereology. Vi fandt ingen forskel i fibrinaflejringerne mellem grupperne, på trods af en signifikant nedsat lungevægt/kropsvægt ratio i behandlings gruppen og et makroskopisk forskel mellem grupperne (Münster 2003). Vores resultater antyder, at inhalation af plasminogen aktivator gennem ændringen af den lokal alveolære hæmostatiske blance som følger et svært traume, kan være en mulig fremtidig forebyggelse eller behandling af lungeskade som følge af traume. Yderligere undersøgelser er nødvendige for at bekræfte denne antagelse samt for at klarlægge optimal dosering, det optimale tidspunkt for administrationen og evt. fordelagtighed af kombination med andre fibrinolytika eller antikoagulantia.

### Referenceliste:

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg, R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-323.
3. Bacofer M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1982; 3: 35-56.
4. Idell S, James KK, Levin EG, Schwartz BS, Manchanda N, Maunder RJ, Martin TR, McLarty J, Fair DS. Local abnormalities in coagulation and fibrinolytic pathways predispose to alveolar fibrin deposition in the adult respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1989a; 84: 695-705.
5. Bertozzi P, Astedt B, Zenzius L, Lynch K, LeMaire F, Zapol W, Chapman HA. Depressed bronchoalveolar urokinase activity in patients with adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 890-897.
6. Idell S, Koenig KB, Fair DS, Martin TR, McLarty J, Maunder RJ. Serial abnormalities of fibrin turnover in evolving adult respiratory distress syndrome. *Am J Physiol* 1991; 261: L240-L248.
7. Chapman HA Jr, Lee Stone O, Vavrin Z. Degradation of fibrin and elastin by intact human alveolar macrophages in vitro. Characterization of a plasminogen activator and its role in matrix degradation. *J Clin Invest* 1984; 73: 806-815.
8. Liu JN, Gurewich V. A comparative study of the promotion of tissue plasminogen activator and pro-urokinase-induced plasminogen activation by fragments D and E-2 of fibrin. *J Clin Invest* 1991; 88: 2012-2017.
9. Liu JN, Gurewich V. Fragment E-2 from fibrin substantially enhances pro-urokinase-induced Glu-plasminogen activation. A kinetic study using the plasmin-resistant mutant pro-urokinase Ala-158-rpro-UK. *Biochemistry* 1992; 31: 6311-6317.
10. Longstaff C, Clough AM, Gaffney PJ. Kinetics of plasmin activation of single chain urinary-type plasminogen activator (scu-PA) and demonstration of a high affinity interaction between scu-PA and plasminogen. *J Biol Chem* 1992; 267: 173-179.
11. Münster AMB, Bendstrup KE, Ingemann Jensen J, Gram J. Jet and ultrasonic nebulization of single chain urokinase plasminogen activator (scu-PA). *J Aerosol Med* 2000; 13:325-333.
12. Münster AMB, Ingemann Jensen J, Bech B, Gram J. Activation of blood coagulation in pigs following lower limb gunshot trauma. *Blood Coagul Fibrinol* 2001;12: 477-485.
13. Münster AMB, Rasmussen L, Sidelmann J, Ingemann Jensen J, Bech B, Gram J. Effects of inhaled plasminogen activator on the haemostatic balance in traumatised pigs. *Blood Coagul Fibrinol* 2002; 13: 591-601.
14. Münster AMB. Inhalation of single chain urokinase plasminogen activator in pigs exposed to severe gunshot trauma. Ph.d. thesis 2003

# 37e Nordiska Koagulationsmötet

Stockholm, 20-22 maj, 2004



Information erhålles från:  
Koagulationsmottagningen  
Karolinska sjukhuset  
171 76 Stockholm  
Tel: 08-5177 3373 Fax: 08-5177 5084  
E-mail: [information@nordcoag2004.com](mailto:information@nordcoag2004.com)

Besök gärna vår hemsida:  
[www.nordcoag2004.com](http://www.nordcoag2004.com)

State-of-the-Art föreläsningar  
Maria Benedetta Donati: Thrombosis and Cancer  
Denisa Wagner: Integrins and Vessel Wall  
Rogier Bertina: Thrombophilia  
Donna DiMichele: Hemophilia