

DSTHForum

Medlemsblad for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase



3 | 2004

Indhold

Elektroniske genveje...

Formanden skriver, side 5

Clopidogrel resistens

Af Steen Husted, Århus Sygehus
side 6

Mødeindkaldelser

Yngre hæmostasiolger
Diskussion af klaringsrapport

Studerende bag blodigt fund...

Autoreferat fra PhD-forsvar,
side 12

Nordisk Koagulationsmøde 26.-28. maj, 2005

Læse mere, side 17

Dyremodeller sepsis og mitralklapsufficiens

Af Anna-Marie Bloch Münster,
Sydvestjysk Sygehus Esbjerg,
side 18

FAX-trombotica

DSTH's elektroniske nyhedsbrev

Vi opfordrer alle til at tilmelde sig DSTHs elektroniske nyhedsbrev, FAX-trombotica. Nyhedsbrevet udkommer jævnligt med aktuel information, men man skal melde sig til på DSTH's hjemmeside: www.dsth.dk. De der abonnerer på FAX-trombotica modtager først information om arrangementer og møder.

Venlig hilsen
Torben Bjerregaard Larsen
Webredaktør



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@aa.s.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
Aalborg Sygehus, Klinisk Biokemisk Afdeling
Postbox 561, 9100 Aalborg
E-mail: aas.srk@nja.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. 3/2004
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
Esplanaden 8C, 3. sal
1263 København K
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, Aalborg Sygehus, Klinisk Biokemisk afdeling, Postbox 561, 9100 Aalborg, (e-mail: aas.srk@nja.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 tilretninger 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)

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.

Deadlines 2004

5. udgave 2004 Mandag 29. november

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 inden for tromboseområdet. Interesserede bedes kontakte Sponsorudvalget (sponsor@dsth.dk).

Redaktionel tilrettelæggelse og produktion
Tuen-media/TM Infolink

Elektroniske genveje m.m.

Hvad gør man, hvis man lige står og mangler svar på et konkret fagligt spørgsmål? I mange år har man klaret den slags situationer ved at have et passende antal opdaterede håndbøger i reolen. Når jeg ser på min egen reol, må jeg konstatere, at antallet af håndbøger er svundet ind, og flere af dem har efterhånden nogle år på bagen. I dag finder man nemmere svar på spørgsmål ved at bruge sin computer end ved at bladere i håndbøger – vel at mærke, hvis man lige ved, hvor man kan hente oplysningerne. Cyberspace rummer mere viden, end nogen reol nogen sinde har kunnet klare. Problemet er nu, at få sorteret alt det fra, som man ikke skal bruge. Hvis man anvender almindelige søgemaskiner som Google eller lignende, ender man tit op med et uoverskueligt antal svar, hvoraf de fleste relaterer til lidet anvendelige populærvidenskabelige fremstillinger. PubMed er den almindeligst brugte søgemaskine til videnskabelige artikler, men er ikke egnet til søgning af håndbogsoplysninger. Spørgsmålet er: „Hvor kan man finde relevant lærebogsstof?“ Man kan selvfølgelig købe elektroniske lærebøger, men oplysningerne kan ofte hentes gratis på nettet, hvis man kender den rette netadresse.

For folk med samlermani har frimærkesamling i årevis været en yndet hobby. Computerentusiaster har en anden lidenskab. De samler på „links“ – forbindelser til særligt værdifulde websites. Blandt DSTH's medlemmer findes der garanteret mange, der ligger inde med links til hjemmesider, hvor man kan hente værdifulde oplysninger om emner inden for trombose og hæmostase. Jeg vil hermed opfordre medlemmerne til at videregive disse links til DSTH's webmaster, som kan kontaktes via vores hjemmeside www.dsth.dk.

DSTH's hjemmeside indeholder allerede en række nyttige links til danske og udenlandske websites, men med medlemmernes hjælp kan udvalget blive endnu bedre. Vi efterlyser links til websites af høj videnskabelig standard og med relation til fagområdet trombose og hæmostase. Bestyrelsen tager stilling til, om anmeldte links skal optages på DSTH's hjemmeside, men påtager sig naturligvis intet ansvar for de linkede websites

indhold, da dette løbende kan blive ændret.

Senest har vi fra Sixtus Thorsen modtaget link til „Rekommandationer for diagnostik, profylakse og behandling af trombo-embolisk sygdom i H:S“. Tak for det. Her findes et stort antal gennemarbejdede guidelines for diagnostik og behandling af trombo-emboliske sygdomme.

Prøv også nogle af de andre links på vores hjemmeside fx „Coagulation URLs on the World Wide Web“, „Haemostasis and thrombosis published guidelines (BCSH)“ eller „International Society on Thrombosis and Haemostasis“ for blot at nævne nogle af mine favoritter.

DSTH har i årets løb taget forskellige initiativer til at højne standarden inden for fagområdet trombose og hæmostase, herunder oprettelse af nucleusgrupper inden for nogle af selskabets fokusområder. Nucleusgrupperne består af få udpegede eksperter, som kan associere interesserede medlemmer til gruppen med henblik på at få udarbejdet retningslinier for håndtering af problemer inden for gruppens arbejdsområde. Det er planen, at nucleusgrupperne de kommende år løbende skal bidrage med arrangement af videnskabelige møder og udarbejdelse af klaringsrapporter. Forud for den kommende generalforsamling den 18. november afholdes et møde, hvor en række af selskabets medlemmer vil komme med et oplæg til nucleusgruppen for trombofili. Nucleusgruppen vil blive bedt om at udarbejde en rapport til fremlæggelse ved selskabets årsmøde den 29. april 2005.

Forinden kan vi glæde os til fremlæggelsen af en anden klaringsrapport: Lungeembolirapporten, som er udarbejdet i samarbejde med Dansk Cardiologisk Selskab, og som præsenteres ved et møde på Odense Universitetshospital den 21. oktober.

Jørn Dalsgaard Nielsen
Formand for DSTH

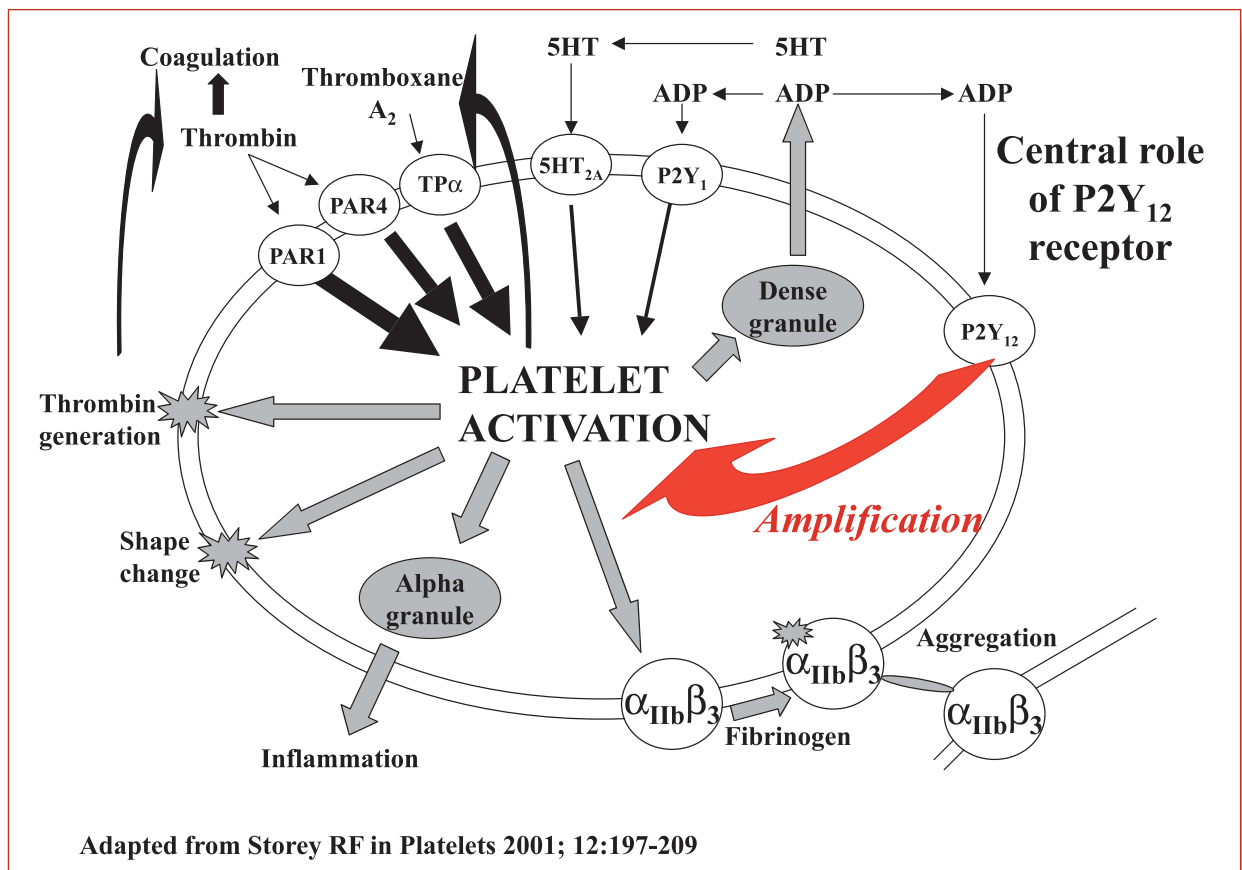


Clopidogrel resistens

Steen Husted, Medicinsk-kardiologisk afdeling A, Århus Sygehus, Tage Hansens Gade 2, Århus Universitetshospital

Det er velkendt, at trombocythæmmende stoffer, som f. eks. acetylsalicylsyre (ASA) og clopidogrel (CLO) effektivt reducerer risikoen for iskæmiske tilfælde hos patienter med aterotrombotisk sygdom (1). Der er dog i gennemsnit kun tale om en relativ risikoreduktion på ca 25%, hvilket kan tilskrives både, at en lang række andre faktorer end trombocytter spiller en væsentlig rolle for den trombotiske proces og at ikke alle patienter reagerer ens på de trombocythæmmende stoffer.

ASA resistens er tidligere beskrevet i DSTHForum og her skal beskrives CLO resistens. CLO er et thienopyridin, som først efter metabolisering i leveren via cytochrom P4503A4 (CYP3A4) er i stand til irreversibelt at hæmme adenosin difosfat (ADP) receptoren på trombocytens overflade og dermed trombocytternes evne til at aggregere. Hæmningen foregår på den del af ADP receptoren, som kaldes P2Y₁₂, og som er koblet til en hæmning af adenylcyklase. På figuren er vist P2Y₁₂ receptorens centrale betydning for trombocytaktivering.



Effekten af CLO er tids- og dosisafhængig og ved anvendelse af en støddosis på 300-600 mg opnås en maksimal hæmning af trombocyttaggregationen i løbet af ca 4 timer og hæmningen kan vedligeholdes med en CLO dosis på 75 mg daglig (2). Der er beskrevet en stor interindividuel variation i den trombocytthæmmende effekt af CLO (3, 4). Man taler om CLO resistens, hvilket betyder, at ADP-induceret trombocyttaggregation udført ex vivo på blod fra CLO behandlede patienter kun i begrænset omfang (<10%) hæmmes af CLO.

Et studie på patienter, som skal have udført elektiv koronar stentbehandling, har vist, at der med CLO 300 mg som støddosis og 75 mg som daglig vedligeholdelsesdosis ses resistens hos 63% efter 2 timer, 31% efter 5 dage og 15% efter 30 dage (5). I et andet studie kunne vises, at patienter med CLO effekt tidlig (24 timer) også havde denne effekt senere (30 dage), medens en del som ikke responderede tidligt gjorde det efter længere tids behandling (6). Den anvendte metode til aktivering af trombocytterne og således også koncentrationen af ADP (5 eller 20 $\mu\text{mol/L}$) synes vigtig for størrelsen af den gruppe, som ikke reponderer (6, 7). Desuden har det kunnet vises, at patienterne med de mest reaktive trombocytter har det dårligste CLO respons (5) og samme fænomen er påvist hos patienter med ustabil sammenlignet med stabil angina pectoris (8), hvor de mest ustabile patienter reagerer dårligst.

Den kliniske betydning af den påviste CLO resistens er usikker. Müller og medarbejdere påviste stenttrombose hos 2 af 105 undersøgte patienter og begge patienter tilhørte den mindre gruppe på 5% (ADP 5 $\mu\text{mol/L}$) med CLO resistens (7). I et andet studie (n=60) blev undersøgt patienter med akut ST-segment elevations akut myokardieinfarkt (STEMI) (9). Patienter fik foretaget primær angioplastik og blev behandlet med ASA og CLO. Efter 6 dage blev målt ADP-induceret (5 $\mu\text{mol/L}$) trombocyttaggregation og patienterne blev inddelt i 4

grupper afhængig af størrelsen af den ADP-inducerede aggregation, som i grupperne 1-4 var henholdsvis 103 \pm 8%, 69 \pm 3%, 58 \pm 7% og 33 \pm 12% i forhold til aggregationen før start på CLO. I gruppe 1 havde 7 patienter (40%) recidiverende atherotrombotiske tilfælde i løbet af 6 måneder, medens det kun var 1 (6,7%) i gruppe 2 og ingen i gruppe 3 og 4 (p=0,007). Større studier foreligger endnu ikke.

De(n) mekanisme(r), som forårsager den interindividuelle variation i effekten af CLO på P2Y₁₂ receptoren diskuteres fortsat. Studier har peget på en mulig betydning af CLO absorption fra tarmen (10), forandringer i den hepatiske biotransformation via CYP3A4 (11), P2Y₁₂ receptor polymorfi (12) eller receptorens intracellulære kobling (13).

I et mindre studie blev bestemt umodificeret CLO, den aktive metabolit af CLO og ADP-induceret trombocyttaggregation (10). Der var korrelation imellem den maksimale effekt på trombocyttaggregation og den maksimale plasmakoncentration af både umodificeret CLO og den aktive metabolit samt imellem den maksimale plasmakoncentration af umodificeret CLO og metabolit. Dette tyder på, at det ikke er bioaktivering af CLO eller ADP receptor reaktivitet, men derimod absorption af CLO, som er afgørende for effekten. En anden konklusion nåede man frem til i et studie, hvor aktiviteten af CYP3A4 enzymet blev korreleret til CLO effekten på ADP-induceret trombocyttaggregation (11). Der kunne påvises en negativ korrelation imellem enzymaktivitet og CLO effekt, som kunne øges ved samtidig administration af rifampicin, der inducerer CYP3A4 enzymet. Studiet pegede på, at CYP3A4 aktiviteten spiller en vigtig rolle for effekten af CLO.

Endnu mangler studier, som tester betydningen af P2Y₁₂ receptor polymorfi og intracellulære mekanismer i trombocytten til CLO effekten på trombocyttaggregation. Det må konkluderes, at der er en interindividuel

variation i effekten af CLO på ADP-induceret trombocyt-aggregation og egentlig resistens med meget beskedent effekt (<10% hæmning) synes især at optræde ved høj trombocytreaktivitet. Den kliniske betydning af denne effekt-variation er usikker og det er ikke klarlagt om CLO dosisøgning både hvad angår stød- og vedligeholdelsesdosis kan øge effektiviteten uden samtidig betydende øget risiko for blødningskomplikationer. Flere studier er

påkrævet for at klarlægge dette og før de(n) væsentligste mekanisme(r) bag resistensen er klarlagt. Det er også uklart hvorvidt blødningskomplikationer under CLO behandling har sammenhæng med graden af trombocyt-hæmning hos den enkelte patient og dermed også om nye stoffer med mere ensartet og større grad af ADP receptor hæmning har acceptabel effekt-risikoprofil.

Referencer:

- [1] Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- [2] Patrono C, Bachmann F, Baigent C et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166-181.
- [3] Schrör K, Weber AA, Hohlfield T. Clopidogrel "resistance". *Thromb Haemost* 2004;92:229-31.
- [4] Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance. A new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004;109:3064-3067.
- [5] Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting. Response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908-2913.
- [6] Gurbel PA, Bliden KP. Durability of platelet inhibition by clopidogrel. *Am J Cardiol* 2003;91:1123-1125.
- [7] Müller I, Besta F, Schulz C et al. Prevalence of clopidogrel nonresponders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003;89:783-787.
- [8] Soffer D, Moussa I, Harjai KJ et al. Impact of angina class on inhibition of platelet aggregation following clopidogrel loading in patients undergoing coronary intervention: Do we need more aggressive dosing regimens in unstable angina? *Cathet Cardiovasc Intervent* 2003;59:21-25.
- [9] Matetzky S, Shenkman B, Guetta V et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171-3175.
- [10] Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S et al. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thromb Haemost* 2004;92:311-316.
- [11] Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004;109:166-171.
- [12] Fontana P, Dupont A, Gandrille S et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation* 2002;108:989-995.
- [13] Barragan P, Bouvier J-L, Roquebert P-O et al. Resistance to thienopyridines : Clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2003;59:295-302.

Efterårsmøde i Yngre hæmostasiologer

Konferencerummet Klinisk Biokemisk afdeling
Sydvestjysk Sygehus Esbjerg
Finsensgade 35, 6700 Esbjerg
11. November 2004 kl. 14.00

Så er det igen blevet tid til at de lidt yngre kræfter indenfor hæmostasiologien mødes. Der er rigtigt meget interessant forskning i gang, og programmet er bestemt ikke kedeligt. Har du/I interesse indenfor hæmostasiologien (primære hæmostase, koagulation eller fibrinolyse) så mød op. Vær med til at præge diskussion, og lad os udveksle erfaringer.

Program:

1. Faglige indlæg

Stud med. Martin Gottliebsen,
Effekten af CABG på lokale og systemiske markører for hæmostase og inflammation.
Anæstesiologisk afdeling Odense Universitetshospital

Cand med ph.d. studerende Jonas Sjöland
Fibrin struktur
Klinisk Biokemisk Afdeling og Institut for Tromboseforskning, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg

Cand med. Christian Fenger-Eriksen
Thrombelastographic whole blood clot formation following ex vivo addition of plasma substitutes: improvements of the induced coagulopathy with fibrinogen concentrate.

Stud med Rakel Fuglsang Johansen
Erhvervet Hæmofili A – et review med vægt på metoder til diagnostik og muligheder for behandling samt gennemgang af fire nye cases.
Forskningsmetodologisk opgave 9. semester.

2. Diskussion og fremlæggelse af Yngre Hæmostasiologers første forårsseminar på Vejle fjord.

3. Fremtidige møder i YH-regi

Alle er velkomne. Prik hinanden på skulderne og kom af sted mod Esbjerg d. 11/11-04.
For yderligere information kontakt Benny Sørensen Tlf. nr. 89495185 eller Anna-Marie Münster Tlf. nr. 79182398.

Vel mødt
Yngre hæmostasiologer

Lungeemboli

Diskussion af den nye klaringsrapport

Tid: 21. oktober 2004 15.30-18.00

Sted: Emil Årestrup Auditoriet, Odense Universitetshospital

Mødeledelse: Jørn Dalsgaard Nielsen og Steen E. Husted

15.00 - 15.30 Kaffe

15.30 - 15.35 Introduktion Steen E. Husted, Århus Sygehus

Diagnostik

15.35 - 15.50 Klinisk score system og D-dimer i den diagnostiske strategi.
Jørn Dalsgaard Nielsen, Gentofte Amtssygehus

15.35 - 16.10 Ekkokardiografi
Christian Hassager, Rigshospitalet

16.10 - 16.25 Spiral CT skanning
Thomas Christiansen, Århus Sygehus

16.25 - 16.45 Screening for trombofili og cancer
Bo Jørgensen, Viborg Sygehus

Behandling

16.45-17.00 Trombolyse
Steen E. Husted, Århus Sygehus

17.00 - 17.25 Antikoagulansbehandling – herunder nye antitrombotiske stoffer
Hans Kræmmer Nielsen, Brædstrup Sygehus

17.25 - 17.40 Behandling af gravide og andre "risikopatienter"
Maja Jørgensen, Gentofte Amtssygehus

Konsensusrapporten kan søges på DSTH's hjemmeside www.DSTH.dk eller DCS's hjemmeside www.cardio.dk.

„Studerende bag blodigt fund“

Citat: Jyllands Posten, JP Århus Lørdag d. 14 Februar 2004.

Autoreferat fra Ph.D. forsvar.

Kære Kollegaer,

Dagbogs-notat

Fredag d. 13. Februar 2004. En ganske særlig dag. Jeg vågnede tidligt og havde en lidt underlig fornemmelse i kroppen. Dårlig samvittighed? - nå ja, jeg burde jo egentlig bare sidde og læse det sidste semester af lægestudet færdig på læsesalen. Men den dag skulle udvikle sig lidt anderledes. Jeg skulle lige forsvare min Ph.D. afhandling med titlen: „Dynamic Whole Blood Clot Formation in Health and Disease. Patterns of response to recombinant factor VIIa“. Scenen var sat – min Ph.D. afhandling var færdig, godkendt af Ph.D. udvalget og gennemgået af nogle af landets skrappeste koaguloger som også var mødt op for at opponere og udfordre. Nu skulle student B Sørensen i ringen – nervøs? - JA!, men jeg glædede mig som den lille energiske dreng jeg nu engang er!

Kort resumé af Ph.D. afhandlingens indhold Baggrund

Hæmostase er resultatet af de fysiologiske processer der er afgørende for at blødning kan standse og blodet koagulere i en blødningssituation. I alle andre situationer bør blodet dog holde sig flydende for at opretholde et intakt kredsløb. Hæmostase afhænger af et multifaktoriel dynamisk samspil mellem tissue faktor (vævsfaktor), koagulations proteiner og blodceller, specielt trombocytter og leukocytter. Traditionelt vurderes koagulationsevnen i trombocytfrigt plasma ved at måle den tid der går fra aktiveringen af plasma indtil koageldannelsen kan erkendes, medens den videre dynamiske udvikling af et komplet koagel almindeligvis ikke indgår i den rutinemæssige fortolkning af individets hæmostatiske kapacitet. For netop at belyse et individs samlede hæmostatiske kapacitet, synes det mere ideelt at undersøge den kontinuerlige fuldblods koagulation. Rekombinant faktor VIIa (rFVIIa) har vist sig at være effektiv i behandlingen af blødninger hos patienter med hæmofili A eller B som har udviklet alloimmune antistoffer (inhibitorer) mod koagulations faktor VIII eller IX. Desuden findes en række kasuistiske offentliggørelser om anvendelsen af rFVIIa til behandling af blødninger opstået som følge af andre typer af hæmostatisk dysfunktion. rFVIIa er således

blevet betegnet som et universelt hæmostatikum. På trods af dette er virkningsmekanismen af rFVIIa dog en del omdiskuteret.

Ph.D. afhandlingen: „Dynamic Whole Blood Clot Formation in Health and Disease. Patterns of response to recombinant factor VIIa“ beskriver en trombelastografisk fuldblods-analyse baseret på aktivering med en yderst lille mængde af tissue faktor efterfulgt af visualisering af den dynamiske hastighedsprofil for dannelse af det komplette koagel [1]. Der er desuden udført en række undersøgelser før og efter ex vivo tilsætning af rFVIIa til blod fra raske personer samt til personer med forskellige velkarakteriserede hæmostasedefekter [2-5].

Resultater

Raske kvinder udviste en mere aktiv koagulations profil end raske mænd. Titreringsstudier afslørede vigtigheden af at anvende meget små mængder tissue faktor for billedligt at kunne adskille raske personer fra patienter med eksempelvis svær hæmofili A. Patienten med en diagnose af svær hæmofili A (< 1% faktor VIII aktivitet) afslørede en udtalt og hidtil ukendt heterogenitet med tendens til gruppering i flere forskellige fænotypiske undergrupper. Der viste sig også et meget variabelt respons mønster efter ex vivo substituering med FVIII, således at nogle patienter blot behøvede mindre end 5% FVIII aktivitet for at opnå en normal koagulationsprofil, medens andre skulle øges til mere end 50% for at opnå en lignende effekt.

Patienter i vitamin K antagonist (VKA) behandling havde en signifikant forlænget startfase (initiering) og et svækket hastighedsforløb (propagation) af den kontinuerlige fuldblods koagulation. Den forlængede initiering korrelerede med værdien af INR (International Normalized Ratio), mens dette ikke var tilfældet for den undertrykte propagation. Den forholdsvis uforudsigelige effekt VKA behandling har på hæmostasen – og dermed blødningstendens - kan således muligvis påvises mere sikkert med den trombelastografiske model end ved måling af INR værdien. Det bør nævnes, at personer med nær identisk INR niveau har betydeligt forskellige fuldblods skoagulationsprofiler. ▶

Patienter med arvelig mangel af koagulations faktorerne V, IX, X, XI og XIII udviste også en abnorm koagulationsprofil i den trombelastografiske model. Noget lignende var tilfældet med patienter med trombocyt sygdommene Bernard Soulier sygdom og Glanzmann's sygdom, hvor man fandt fuldblods koagulationen påvirket, så den næsten svarede til forløbet i trombocyt frit plasma.

Rekombinant faktor VIIa tilsætning medførte et signifikant positivt hæmostatisk respons hos patienter i VKA behandling, samt hos patienter med mangel på koagulations faktor VIII, IX og XI. Hos patienter med hæmofili A medførte rFVIIa tilsætning ændringer i fuldblods koagulationsprofilen som ret overbevisende lignede effekten af tilsat faktor VIII. Hos patienter med Bernard Soulier's og Glanzmann's sygdomme var effekten af rFVIIa tilsætning noget varierende, og virkningen hos patienter med svær mangel af faktor V, faktor X og faktor XIII var ganske svag.

Konklusion og perspektiver

Konklusionen af de samlede observationer i afhandlingen er, at resultaterne tyder på, at det beskrevne fuldblods koagulationssystem kan bidrage til en mere individuel diagnostik og individualiseret behandling, hvilket kan være af stor betydning for optimeret behandling og fremtidsprognose hos patienter med svære hæmostasedefekter. Desuden synes den dynamisk fuldblods koagulations profil at være et velegnet værktøj til vurdering af den samlede hæmostatiske kapacitet. Endelig har dette system en væsentlig styrke deri, at man ved bordforsøg nær patienten kan udføre ex vivo tests med tilsætning af forskellige koncentrationer af forskellige medikamina, herunder for eksempel rFVIIa, og udfinde det bedst egnede lægemiddel i bedst optimale dosis, før man griber til in vivo behandling.

Dagbogs-notater

Lørdag D. 14. Februar 2004. Vågnede igen lidt tidligt – det var avisbudet der maste Jyllands Posten gennem brevsprækken. Jeg havde det igen lidt underligt i kroppen, men denne gang var det vist bare tømmermænd efter aftenens og nattens fantastiske fest. Avisen blev bladret overfladisk igennem. Øjnene fangede en overskrift – „Studerende bag blodigt fund“, som til min store overraskelse handlede om min Ph.D. afhandling. På det tidspunkt gik det op for mig – Fredag D. 13. Februar var en uforglemmelig dag!

Torsdag D. 17 Juni 2004. Så skete det – embedseksamenen i medicin blev vel overstået. Det var rart, men med alt respekt for pædiatrien så kunne det slet ikke måle sig med oplevelsen Fredag D. 13. Februar 2004 hvor jeg var stud.med. og Ph.D. og „studerende bag blodigt fund“. Nu blev jeg pludselig som så mange andre – Læge og Ph.D. D.d. Jeg har igen skruet i vandet, er startet i en post doc stilling, og ser frem mod nye blodige fund!

Alt det bedste,
Benny Sørensen, Læge, Ph.D.
Center for Hæmofili og Trombose
Århus Universitets Hospital, Skejby
Brendstrupgaardsvej 100
8200 Århus N
Email: benny.sorensen@ki.au.dk
Tlf # 8949 5185

Ph.D. afhandlingen: „Dynamic Whole Blood Clot Formation in Health and Disease. Patterns of response to recombinant factor VIIa.“ fremsendes gerne så længe lager haves.

Reference List:

- [1] Sørensen B, Johansen P, Christiansen K, Wöelke M, Ingerslev J. Whole blood coagulation thrombelastographic profiles employing minimal tissue factor activation. *J Thromb Haemost* 2003; 1:551-558.
- [2] Ingerslev J, Poulsen LH, Sørensen B. Potential role of the dynamic properties of whole blood coagulation in assessment of dosage requirements in haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9:348-352.
- [3] Sørensen B, Johansen P, Nielsen GL, Sørensen JC, Ingerslev J. Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14:469-477.
- [4] Sørensen B, Ingerslev J. Whole blood clot formation phenotypes in hemophilia A and rare coagulation disorders. Patterns of response to recombinant factor VIIa. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1-9.
- [5] Sørensen B, Ingerslev J. Thromboelastography and recombinant factor VIIa-hemophilia and beyond. *Semin Hematol* 2004; 41:140-144.

* CAPRIE, Lancet, 348(13291339)1996, CURE, N Engl J Med, 345(494502)2001

Produktresumé Plavix® clopidogrel: Plavix® 75 mg film-overtrukne tabletter. **Terapeutisk klasse:** Plavix® (clopidogrel) hæmmer se-lektivt bindingen af adenosinfosfat (ADP) til dets trombocytreceptor. **ATC kode:** B01A. **Indikation:** Forebyggelse af atherotrombotiske hændelser hos: Patienter med myokardieinfarkt (fra få dage, men ikke over 35 dage), iskæmisk slagtilfælde (fra 7 dage, men ikke over 6 måneder) eller påviste perifere kredsløbsforstyrrelser. Patienter med akut koronarsyndrom uden elevation af ST-segmentet (ustabil angina eller myokardieinfarkt uden forekomst af Q-takker) i kombination med ASA. **Kontraindikationer:** Overfølsomhed overfor det aktive stof eller nogen af indholdsstofferne. Stærkt nedsat leverfunktion. Aktiv patologisk blødning såsom peptisk ulcus eller intrakraniell blødning. **Amning. Særlige advarsler og forsigtighedsregler:** Clopidogrel anvendes med forsigtighed til patienter med øget risiko for blødning pga. f.eks. traumer eller andre lægemidler. Samtidig administration af clopidogrel og warfarin anbefales ikke. Indtagelse bør seponeres ca. 7 dage før planlagte større operationer. **Graviditet:** Da der ikke foreligger kliniske data foretrækkes det at clopidogrel ikke anvendes under graviditet. **Bivirkninger:** De mest almindelige bivirkninger er dyspepsi, abdominalsmerter, diaré og blødninger. **Dosering:** 75 mg én gang dagligt. Hos patienter med akut koronar syndrom uden elevation af ST-segmentet indledes behandlingen med en enkel initial stabiliseringsdosis på 300 mg, herefter 75 mg én gang dagligt sammen med ASA 75 – 100 mg. **Priser og pakninger (ESP):** Tabl. 75 mg (511832) 28 stk. blister, kr. 546,80. Tabl. 75 mg (511865) 84 stk. blister, kr. 1.563,50. **Konsultér venligst den fuldstændige præparatbeskrivelse inden ordination. Udlevering B. Tilskud individuelt. September 2004.**

Husk – DSTH arrangerer:

Nordisk Koagulationsmøde 26.-28. maj, 2005

Sted: Hotel Scandinavia, København

Det videnskabelige program er foreløbig planlagt til at omfatte følgende sessioner:

- Tromboseprofilakse
- VTE og cancer
- Nyt inden for antitrombotisk behandling
- Dyremodeller i tromboseforskning
- Den blødende patient
- Sjældne tromboemboliske sygdomme

Desuden vil der blive mulighed for at tilmelde posters.

Yderligere information følger.

Produktresumé og referencer vedr. Arixtra (s. 20)

Produktresumé vedr. Arixtra® (fondaparinux sodium) (bagsiden)

Dispenseringsform: Injektionsvæske, opløsning. 1 ml indeholder 5 mg fondaparinuxnatrium i sterilt vand. Tilsat natriumchlorid. pH 5,0-8,0. **Virkemåde:** Hæmmer specifikt koagulationsfaktor Xa ved at forstærke virkningen af anti-trombin. **Farmakokinetik:** Biotilgængeligheden efter subkutan injektion er 100%. Maksimal plasmakoncentration nås efter ca. 2 timer. Plasmahalveringstiden er ca. 17 timer. Udskilles hovedsageligt uomdannet gennem nyrerne. **Indikationer:** Forebyggelse af dyb venøs trombose og tromboemboliske komplikationer i forbindelse med større ortopædkirurgiske indgreb i underekstremiteterne som f.eks. hoftefraktur og knæ- eller hofteledsalloplastik. **Doseringsforslag:** Voksne. 2,5 mg s.c. 6 timer efter operation under forudsætning af god hæmostase. Derefter 2,5 mg s.c. 1 gang dgl. i mindst 5-9 dage med skiftende injektionssteder lateralt i abdominalvæggen. Erfaringen viser, at for patienter der har fået foretaget hoftekirurgi, er der fortsat risiko for VTE 9 dage efter operationen. Hos disse patienter skal behandlingen med Arixtra® forlænges profylaktisk i op til yderligere 24 dage. **Graviditet:** Erfaring savnes. Bør derfor så vidt muligt ikke anvendes. **Amning:** Erfaring savnes. Nedbrydes formentlig i barnets tarmkanal. **Kontraindikationer:** Aktiv klinisk betydende blødning. Akut bakteriel endocarditis. Stærkt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min.). **Forsigtighedsregler:** Forsigtighed tilrådes ved øget blødningstendens, blødning i centralnervesystemet eller fra mave-tarmkanalen samt kort tid efter hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi. Bør anvendes med forsigtighed ved nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min.), stærkt nedsat leverfunktion, legemsvægt under 50 kg samt til ældre over 75 år. **Bivirkninger:** Blødningstendens. Sjældnere ses svimmelhed, hovedpine, hypotension, gastro-intestinale gener, feber og hududslæt. Lokal reaktion ved injektionsstedet. **Forgiftning:** Blødning. Protaminsulfat har ingen effekt. **Interaktioner:** Samtidig indgift af farmaka med hæmmende virkning på hæmostasen, f.eks. acetylsalicylsyre og andre NSAID, vitamin K-antagonister og dextran, kan forstærke den antikoagulerende virkning. **Tilskud, udlevering, pakninger og priser (februar 2004):** B - inj.væske., opl. 2,5 mg/0,5 ml (6558) 20 x 0,5 ml kr. 2.218,10. Fuldt produktresumé kan rekvireres vederlagsfrit fra: **SANOFI-SYNTHELABO · Ringager 4 A · 2605 Brøndby · Tlf. 43 29 22 00**

Dyremodeller sepsis og mitralklapinsufficiens

Referat af klubmøde om Dyremodeller i Trombose- og Hæmostaseforskning

Af Anna-Marie Bloch Münster, Klinisk Biokemisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg

I det mere eller mindre skjulte er der fortsat rigtig mange også i Danmark, som anvender dyremodeller i Trombose- og Hæmostaseforskningen. At anvende dyremodeller er utrolig værdifuldt i basalforskningen, men samtidigt er det en disciplin, som bestemt ikke bare er lige ud ad landevejen. Der er tale om en rejse i et kuperet terræn med mange faldgruber og forhindringer. Netop for at få samlet en erfaringsbank og et diskussionsforum for diverse problemer indenfor dyreeksperimentel forskning blev Dyreforsøgsgruppen etableret under DSTH ved et stort engagement af overlæge Hans Rahr. Der har da også allerede været flere eksempler på, at et sådant samarbejde er meget nyttigt, specielt indenfor de mange problemer omkring anvendelsen af humane assays i dyremodeller.

I dyrestalden i Odense er de ved at undersøge effekten af hæmofiltration og plasmaferese på markører for inflammation i en septisk grisemodel. Dyr læge Peter Bollen fortalte om studiet, som har udgangspunkt i den kliniske hverdag, hvor sepsis hos comatøse patienter opdages så sent, at der ikke længere er tilstrækkelige behandlingsmetoder med høj effektivitet. Studiet er udarbejdet på anæstesiologisk afdeling OUH og udføres i tæt samarbejde med dyrestalden. Anvendelsen af humane assays til dyreeksperimentelle studier er et tilbagevendende problem også indenfor inflammationsmarkørerne. De planlagte undersøgelser af granulocytfunktionen har derfor voldt en del metodologiske problemer, og der er endnu ikke fundet afklaring på disse problemstillinger.

Dyr læge Inge Tarnow har i sit ph.d.-projekt arbejdet med high shear stress i en hundemodel med spontan opstået mitralklapinsufficiens. Inge fremlagde

resultater af disse studier. Som et interessant fund har Inge vist en trombocytfunktionsdefekt udtrykt ved en øget lukketid ved anvendelse af PFA-100. Samtidig ses ved polymer-undersøgelser af vWF en fraspaltning af de tunge kæder af vWF hos netop disse hunde med øget lukketid. Fra lægeverden er det kendt, at patienter, som opereres for aortastenose og mitralklapinsufficiens, har en øget blødningstendens i forbindelse med det operative indgreb. Inges resultater er derfor også i humant regi af stor interesse.

Dyreforsøgsmodellen vil i øvrigt også være repræsenteret ved en session på Nordisk Koagulationsmøde d. 25-26 maj 2005. Det næste møde i dyreforsøgsgruppen bliver formentlig d. 20. januar 2005 kl. 14.00. Mødested offentliggøres senere. Alle er velkomne. Mere information kan fås hos: ambm@ribeamt.dk.