

DSTHForum

Medlemsblad for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase



4 | 2004

Indhold

Beretning fra bestyrelsen
for perioden
XI-2003 – XI-2004

The haemostatic system and
canine myxomatous mitral
valve disease

Iskæmisk hjertesygdom er
unik for mennesket:
Aterosklerose fører nemlig
ikke til fatale tromboser hos
dyr

Interaktion mellem fibrinoly-
tika og ACE-inhibitorer

Kongreskalender 2005

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
Telefon: 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

Mogens Stender
Aalborg Sygehus, Kirurgisk afd. A,
Postboks 561, 9100 Aalborg
Telefon.: 99 32 11 11
E-mail: aas.u30767@nja.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. 4/2004
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
Fællessekretariatet
Espplanaden 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.

Announceinformation – se www.dsth.dk.

Deadlines 2005

Blad 1, udkommer primo marts: 15. februar
Blad 2, udkommer primo maj: 15. april
Blad 3, udkommer primo sept.: 1. august
Blad 4, udkommer primo nov.: 1. oktober
Blad 5, udkommer ultimo dec.: 1. december

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

Beretning fra bestyrelsen for perioden november 2003 – november 2004

Bestyrelsen har i beretningsperioden bestået af:
Jørn Dalsgaard Nielsen (JDN), formand
Steen Elkjær Husted (SEH), næstformand
Birthe Søgaard Andersen (BSA), 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:

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

Møde- og kursusaktiviteter:

- Yngre Hæmostaseologer, Odense Universitetshospital, 22. januar 2004: Yngre Hæmostaseologers 1. møde
- Videnskabeligt møde, Odense Universitetshospital, 22. april 2004: Antikoagulansbehandling – Status og fremtidsperspektiver
- 11. Årsmøde i Brædstrup, 30. april 2004: Inflammation og trombose – Aterotrombotisk karsygdom
- Klubmøde, Odense Universitetshospital, 23. september 2004: Møde i Dyreforsøgsgruppen
- Videnskabeligt møde, Odense Universitetshospital, 21. oktober 2004: Lungeemboli – Diskussion af den ny klaringsrapport

Udgivelser:

- DSTHForum, 5 numre i 2004
- DSTH's website: www.dsth.dk opdateres løbende.

Der har i perioden været afholdt 9 bestyrelsesmøder. Ved møderne omkring årsskiftet blev uddannelsesreformen diskuteret, herunder mulighederne for oprettelse af Trombose & Hæmostase som fagområde. I januar

blev der i samarbejde med Dansk Selskab for Klinisk Biokemi nedsat en arbejdsgruppe, der havde til opgave at udforme en beskrivelse af fagområdet Trombose & Hæmostase. Der var enighed om, at kompetence inden for fagområdet skulle kunne erhverves af både klinikere og laboratorielæger. Arbejdsgruppen udarbejdede specifikke krav til kompetence, og beskrivelsen blev indsendt til Dansk Medicinsk Selskab den 30. april 2004. Beskrivelsen kan læses på DMS's hjemmeside på adressen: http://www.dms.dk/app/plsql/dms_forside.frz.

DSTH's medlemmer kommer fra mange forskellige specialer, og for at tilgodese videnskabelige aktiviteter inden for særlige områder har selskabet åbnet mulighed for, at forskellige fraktioner af selskabets medlemmer arrangerer møder. Der har således i år været arrangeret møde af yngre hæmostaseologer. Fraktionen omfatter læger, som er medlemmer af DSTH, og som ikke er overlæger. Endvidere har der været afholdt klubmøder for medlemmer, der beskæftiger sig med dyreforsøg.

Det er generelt bestyrelsens ønske at få et større antal personer end hidtil involveret i selskabets arbejde. Der er et stort behov for at få udarbejdet retningslinier og klaringsrapporter på en række områder. Arbejdet vil blive uddelegeret til forskellige arbejdsgrupper. Hver arbejdsgruppe har et antal "kernepersoner" (nukleusgruppe), der er udpeget af DSTH's bestyrelse. Nukleusgruppen fungerer som arbejdsgruppens bestyrelse og arrangerer møder, hvor interesserede medlemmer kan deltage i arbejdsgruppens opgaver. Nukleusgruppen rapporterer til DSTH's bestyrelse. Der er foreløbig planlagt følgende arbejdsgrupper:

1. Trombofili

Nucleus: Torben Bjerregaard Larsen, Jørgen Ingerslev og Søren Risom Kristensen

2. Trombose og hæmostaseproblemer i kirurgi

Nucleus: Lene Iversen, Morten Schnack Rasmussen og Hans Rahr

3. Trombotisk microangiopati

Nucleus: Jørn Dalsgaard Nielsen, Lars Heslet og Jens Schierbeck

4. AK-behandling

Nucleus: Torben Bjerregaard Larsen, Jørn Dalsgaard Nielsen, Steen Husted

5. Hormoner

Nucleus: Hans Kræmmer Nielsen, Jørgen Jespersen og Maja Jørgensen

Hver af arbejdsgrupperne skal i løbet af 2005-6 udarbejde klaringsrapporter, som vil blive fremlagt til diskussion i selskabet og publiceret på selskabets hjemmeside. Arbejdsgruppen for trombofili har ved mødet inden generalforsamlingen fået overdraget et oplæg til gruppens arbejde, og det er planen, at arbejdsgruppen allerede til det kommende årsmøde den 29. april 2005 skal fremlægge arbejdsgruppens klaringsrapport.

Nordisk Koagulationsmøde afholdes næste år i Danmark med DSTH som arrangør. Mødet finder sted på Hotel Radisson SAS Scandinavia i København 26.-28. maj. Mødeprogrammet og de praktiske detaljer er ved at være på plads. Der er planlagt seks sessioner, hver med to chairmen, der er ansvarlige for sessionens sammensætning. Der vil om kort tid blive udsendt 2nd announcement, og der er oprettet en hjemmeside for mødet på www.nordcoag.com.

Hans Rahr har på grund af nye arbejdsopgaver ikke ønsket at genopstille til bestyrelsen. Hans har i den forløbne periode været en engageret deltager i bestyrelsesarbejdet og skal have en stor tak for sin indsats. Også tak til sekretær Birgitte Jensen, Fællessekretariatet, for professionelt sekretærarbejde for selskabet. Når dette er sagt, må det så også nævnes, at timebetalingen for sekretærhjælpen er ganske høj. DSTH har benyttet Fællessekretariatet i et år: Da vi blev tilknyt-

tet fællessekretariatet kunne vi for 50 kr pr medlem få sekretærassistance, bl. a. til referatskrivning ved bestyrelsesmøder og vi kunne gratis benytte sekretariatets mødelokale til bestyrelsesmøder. Næste år stiger prisen til 77,25 kr pr medlem og prisen inkluderer ikke længere referatskrivning. Ej heller lokale til bestyrelsesmøder, som nu koster 100 kr pr deltager. Endvidere kan sekretæren ikke deltage ved tilrettelæggelse af kurser, da disse arrangeres af kursussekretariatet mod særskilt betaling. Korrespondancer i selskabet sker i vid udstrækning pr E-mail uden sekretærbistand. Da vort behov for sekretærassistance er beskedent, har jeg bedt DadL's direktør Jørgen Funder ændre afregningen til sekretariatet, så selskabet betaler for det faktiske timeforbrug. Dette ønsker direktionen imidlertid ikke. DSTH's bestyrelse er derfor indstillet på, at aftalen med Fællessekretariatet opsiges.

Til slut en tak til de mange medlemmer, som også i år har ydet en indsats for DSTH's formål i udvalg og arbejdsgrupper, ved møder og som engagerede kolleger. I er med til at profilere DSTH og til stor inspiration for bestyrelsen. Tak for indsatsen. Jeg håber, at det kommende år må blive lige så framgangsrigt.

På bestyrelsen vegne
Jørn Dalsgaard Nielsen



The haemostatic system and canine myxomatous mitral valve disease

Cand.med. vet., Ph.D. Inge Tarnow, Institut for Basal Husdyr og Veterinærvidenskab
Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, Grønnegårdsvej 7, 1870 Frederiksberg C
E-mail: int@kvl.dk

Ph.D. afhandlingen udgår fra Institut for Basal Husdyr- og Veterinærvidenskab, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole og består af 4 original arbejder og en oversigt. Formålet var at undersøge om hæmostatiske mekanismer er aktiveret hos hunde med spontan myxomatøs mitral klap sygdom. Spontan myxomatøs mitral klap sygdom hos hund er tidligere beskrevet som sygdomsmodel for primær mitral prolaps hos mennesker.

Baggrund

De ændrede hæmodynamiske forhold ved mitral klap insufficiens kan resultere i aktivering af trombocytter samt en protrombotisk tilstand. Desuden kan turbulent flow medføre endotelskader på overfladen af mitral klappen samt i ariet, der kan resultere i aktivering af hæmostatiske mekanismer enten på grund af nedsat mængde endotel afhængige inhibitorer eller som følge af blotlægning af en trombogen overflade. Trombose ses sjældent hos hunde med spontant opståede kardiovaskulære lidelser, men en øget sygdomsprogression kan være kædet sammen med en aktivering af hæmostatiske mekanismer. Derudover ses en meget høj forekomst af svær dysplasi af de intramyocardielle koronarark i venstre ventrikel hos hunde med myxomatøs mitral klap sygdom. Disse karforandringer resulterer i mikrotromber og mikroskopiske infarkter i myokardiet og kan have en betydning for sygdomsprogressionen.

Metoder

Trombocyt funktion, protrombotiske plasma markører og von Willebrand faktor blev målt hos hunde med variende grader af myxomatøs mitral klap sygdom. Graden af klap sygdom blev bestemt ved ekkokardiografi. Trombocyt funktion blev evalueret ved hjælp af Platelet Function Analyzer-100 (PFA100), aggregation (impedans og optisk), overflade ekspression af P-selektin ved flow cytometri og måling af plasma tromboxan B2.

Resultater

Der blev ikke fundet tegn på øget trombocyt aktivering eller hyperkoagulation hos hunde med myxomatøs mitral klap sygdom. Fibrinogen var som eneste koagulations markør øget, med en svag korrelation til venstre ventrikel og venstre atrium størrelse. Det er fortsat uklart hvorvidt fibrinogen koncentrationen spiller en rolle i

patogenesen af myxomatøs mitral klap sygdom. Resultaterne viste derimod at PFA100 lukketider var forlængede hos hunde med mild, moderat og svær mitral insufficiens. Plasma von Willebrand faktor koncentrationen fandtes nedsat og ved multimer analyse af von Willebrand faktor fandt vi mangel på de høj-molekylære von Willebrand faktor multimerer hos hunde med moderat til svær mitral insufficiens samt hos en gruppe af hunde med aorta stenose.

Diskussion

Tab af de høj-molekylære von Willebrand faktor multimerer med sekundær trombocyt dysfunktion er tidligere fundet hos mennesker med aorta stenose. Højt shear stress kan ændre konformationen af de høj-molekylære multimerer, som derved udsættes for enten en øget proteolytisk spaltning af metalloproteasen ADAMTS13, eller en øget clearance idet de konformations ændrede multimerer lettere bindes til og danner mikroaggregater med cirkulerende trombocytter. Øget blødningstendens især ved invasive procedurer er rapporteret hos mennesker med aorta stenose og resultaterne fra denne afhandling indikerer at en kvalitativ defekt af von Willebrand faktor er et generelt fænomen hos patienter med hjertesygdom med et højt shear stress.

Ph.D. afhandlingen "The haemostatic system and canine myxomatous mitral valve disease" fremsendes gerne så længe lager haves.

Referencer:

- [1] Pareti F, Lattuada A, Bressi C, Zanobini M, Sala A, Steffan A, Ruggeri ZM. Proteolysis of von Willebrand factor and shear stress-induced platelet aggregation in patients with aortic valve stenosis. *Circulation* 2000;102:1290-1295.
- [2] Tarnow I, Kristensen AT, Texel H, Olsen LH, Pedersen HD. Decreased platelet function in Cavalier King Charles Spaniels with mitral valve regurgitation. *J Vet Intern Med* 2003;17:680-686.
- [3] Tarnow I, Kristensen AT, Olsen L, Pedersen HD. Assessment of changes in hemostatic markers in Cavalier King Charles Spaniels with myxomatous mitral valve disease. *Am J Vet Intern Med* 2004; 65: December issue.
- [4] Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudeman J, Prat A, Jude B. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003;349:343-349.

Iskæmisk hjertesygdom er unik for mennesket

Af Aage Kristian Olsen, dyrlæge, ph.d., Århus Universitetshospital
E-mail: aage@pet.auh.dk

Indledning

Selvom Iskæmisk Hjertesygdom (IHS) er blandt menneskets vigtigste dræbere, er sygdommen mærkeligt nok ikke et problem hos dyr^(1, 2). Heller ikke overvægtige kæledyr, som for flere arters vedkommende let udvikler aterosklerose, ender med at få tromboser. Det er stadig en gåde, hvorfor mennesket adskiller sig fra dyrene på dette punkt, men der tegner sig det billede, at mennesket kombinerer en række uheldige biologiske egenskaber, som tilsammen gør det muligt at udvikle IHS. Denne artikel omhandler, hvordan dyr på forskellig vis undgår at få tromboser. Artiklen diskuterer også nogle af de besværligheder, der er ved at bruge forsøgsdyr til udforskning af en så unik menneskesygdom som IHS.

Ikke alle dyr udvikler aterosklerose

Nogle dyr udvikler let aterosklerose, mens andre er resistente^(2, 3). Hvorvidt et pattedyr er i stand til at udvikle aterosklerose styres af flere faktorer, hvoraf den væsentligste er forholdet mellem blodets indhold af low-density-lipoprotein (LDL) og high-density-lipoprotein (HDL)⁽²⁾. Eksempelvis er grisen ligesom mennesket et LDL-pattedyr, da LDL er den dominerende lipoprotein-klasse. Rotter og mus er derimod HDL-pattedyr, da der er mere HDL end LDL i deres blod. Det styres primært af cholesteryl ester transfer proteinet (CETP)⁽²⁾. LDL fremmer dannelse af aterosklerose, da den transporterer blodets lipider ud i karvæggen. I karvæggen bliver lipiderne fortæret af makrofager, som derved svulmer op og dør. HDL har en forebyggende virkning mod aterosklerose, da den fører lipider fra karvæggen tilbage til leveren. Derfor er den dominerende lipoproteinklasse afgørende for tendensen til at danne aterosklerose⁽²⁾. HDL-pattedyr som mus og rotter udvikler slet ikke spontant aterosklerose. Grisen udvikler derimod let aterosklerose, hvis den fx æder en fed kost⁽³⁾.

Transgene mus med aterosklerose

Mus er altså fra naturens hånd resistente mod at udvikle spontan aterosklerose, men med forskellige metoder kan de alligevel tvinges til det. En effektiv metode er at ændre arvemassen med transgene teknikker (4). Den mest kendte mus er den apolipoprotein E - deficiente mus, som også kaldes for apoE^{-/-} - musen. ApoE^{-/-} - musen udvikler en så kraftig hyperlipæmi, at det giver anledning til aterosklerose⁽⁴⁾. I ApoE^{-/-}-musens kar opstår såkaldte fatty streaks. Disse områder af karret er kun beskyttet med en fibrøs hinde, hvorunder der findes nekrotisk væv. Man regner med, at fatty streaks udgør et kritisk stadium hos mennesker, og ApoE^{-/-}-musen har været en milepæl i udviklingen af dyremodeller for atheroslerose. En anden vigtig model er LDL receptor knockout musen, som også let udvikler aterosklerose. Begge disse stammer og flere andre er nyttige modeller til identifikation af specifikke stoffer, der har indvirkning på dannelsen af aterosklerose⁽⁵⁾.

Den manglende trombedannelse hos dyr

Trombedannelsen er en kompliceret proces, der bliver indledt med, at den fibrøse kappe af fysiske eller inflammatoriske grunde rumperer. Det blotlagte væv indeholder store mængder tromboplastin, som straks sætter en koagulationskaskade i gang via det eksterne koagulationssystem⁽⁶⁾.

Selvom grisens aterosklerose i opbygning og placering minder ret så meget om menneskets, udvikler grise aldrig spontane tromboser⁽³⁾. Godt nok kan grise med aterosklerose let få hjerte problemer, og de kan sågar være hyperkoagulable⁽⁷⁾. Hjerte problemerne skyldes dog ikke trombedannelse, men blot at blodkarret gradvist bliver tillukket af aterosklerosen. Sygdomsmekanismen er altså anderledes end den tromboplastin-aktiverede koagulationskaskade, der hos mennesker fører til trombedannelse. Hvorvidt forskellen mellem mennesket og grisen skyldes forskelle i aterosklerosen

eller i koagulationssystemet er ukendt. En mulighed er, at grisen kun i begrænset omfang benytter sig af det eksterne koagulationssystem⁽³⁾. I hvert fald er blodets protein-koncentrationer af de interne koagulationsfaktorer langt højere end i mennesket (se tabel 1), og samtidigt er faktor VII-aktiviteten (FVIIa) tilsyneladende meget lav, når man måler med humane analysemetoder. Forskelle i koagulationssystemet kan



Aterosklerose hos en 1 år gammel ApoE^{-/-}-mus (Foto lånt af Jacob Marsvin Laurberg, Skejby Sygehus).

dog næppe forklare, hvorfor heller ikke de andre dyr udvikler tromboser. Mange dyr har et forhold mellem interne og eksterne koagulationsfaktorer, som svarer ret godt til menneskets (se tabel 1). Tilmed har studier af transgene mus vist, at faktor VII er livsnødvendig for mus, idet de dør kort efter deres fødsel, hvis de mangler denne faktor⁽⁸⁾. Men heller ikke gnavere udvikler tromboser. I ganske få tilfælde har man godt nok beskrevet ruptur og tromboser hos transgene mus, men beretningerne er få og usikre^(9, 10, 11), og måske er sygdoms-mekanismen en anden. Det er således velkendt, at eksempelvis ApoE^{-/-}-mus har en kortere levetid end mange andre mus, men det skyldes som oftest blot, at ateroslerosen gradvist lukker coronararterien så meget, at hjertet får nedsat pumpekapacitet⁽¹²⁾. Derved afspejler tilstanden ikke plaque ruptur, som jo er mekanismen bag IHS hos mennesker, men ligner snarere den hos grise. Visse andre dyr kan have andre strategier mod tromboser. Fx er det velkendt, at hunde nok har et hyperaktivt koagulationssystem (se tabel 1), men samtidigt har de også en tilsvarende effektiv fibrinolyse. Tilmed har hunde en del kollaterale blodkar i myocardiet, som beskytter mod iskæmi⁽¹²⁾.

Kan dyr bruges til udforskning af IHS?

Når nu dyr ikke udvikler IHS, er det så stadig relevant at benytte forsøgsdyr til udforskning af IHS? Svaret må være ja, da der findes mange eksempler på, at dyreforsøg har givet værdifuld indsigt i IHS. Wessler⁽¹³⁾ slog i 1976 fast, at det afgørende ved en dyremodel ikke er en generel lighed mellem mennesker og dyr, men blot, at det fænomen, som man ønsker at studere, er fælles mellem dyremodellen og mennesket. Derfor er der ikke noget til hinder for, at dyremodeller kan bruges til at afklare elementer af sygdommen IHS, selvom ikke hele sygdommen kan blive afspejlet.

Under min ansættelse i 1999-2001 på Klinisk Biokemisk



Afdeling, Centralsygehuset i Esbjerg udviklede vi en dyremodel for postprandiel faktor VII aktivering. Vi valgte i først omgang grisen, da den oftest er velegnet til ernæringsstudier og til udforskning af kardiovaskulære sygdomme (se tabel 2), men alligevel viste det sig, at det var rotten, som havde flest fællestræk med mennesket i den konkrete problemstilling (se tabel 3)⁽¹²⁾. Så selvom rotten aldrig udvikler aterosklerose og IHS, vil den kunne

bruges til udforskning af effekterne efter postprandiel hyperlipæmi. Et af de store praktiske problemer inden for koagulationsforskningen er dog, at der kun er udviklet ganske få målemetoder til dyr. Der kan opstå metodeproblemer, hvis man blot anvender humane målemetoder^(3, 12, 14). Denne problemstilling er i øjeblikket genstand for vort arbejde i DSTH's dyremodel-gruppe.

Tabel 1: Koagulationsfaktorer i plasma hos dyr⁽¹²⁾

	Grise	Rotte	Mus	Hund	Msk.
Fibrinogen (mg/ml)	1,7	1,6	2,3	-	2,7
Protrombin (%)	65	110	47	123	100
Faktor V (%)	790	749	292	1275	100
Faktor VII (%)	58	471	-	135	100
Faktor VIII (%)	555	7	224	1200	100
Faktor IX (%)	386	28	45	366	100
Faktor X (%)	92	48	109	131	100
Faktor XI (%)	200	35	63	308	100
Faktor XII (%)	747	447	86	103	100
Faktor XIII (%)	220	198	-	214	100
Protrombintid (s)	11	12	13	7	12
APTT-tid (s)	17	65	55	18	37

Tabel 2: udvalgte karaktertræk hos dyr og mennesker ⁽¹²⁾

Dyreart	Fødevalg	Dominerende lipoprotein	Aterosklerose tendens	Spontane tromboser
Mus	altædende	HDL	nej	nej
Rotte	altædende	HDL	nej	nej
Grise	altædende	LDL	ja	nej
Hunde	kødædende	HDL	nej	nej
Mennesker	altædende	LDL	ja	ja

Tabel 3: Rotten har flere lighedspunkter med mennesket end grisen, når det gælder reaktionen på fedtrige måltider ⁽¹²⁾:

Dyreart	Lipæmi	Faktor VII-aktivitet	FVII-protein	Trombin-dannelse
Mennesker	ja	stiger	uændret	nej
Minigris	ja	uændret	uændret	nej
Rotte	ja	stiger	uændret	nej

Litteratur:

- [1] Lowe HC, Jang IK & Khachigian LM. Animal models of vulnerable plaque - Clinical context and current status. *Thromb. Haemost.* 2003; 90: 774-780.
- [2] Overturf ML, Loose-Mitchell DS. In vivo model systems: the choice of the experimental animal model for analysis of lipoproteins and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 1992; 3: 179-85.
- [3] Olsen AK, Hansen AK, Jespersen J, Marckmann P, Bladbjerg EM. The pig as a model in blood coagulation and fibrinolysis research. *Scand. J. Lab. Anim. Sci.* 1999; 4: 214-24.
- [4] Mortensen A. Transgenic laboratory animal models in atherosclerosis research. *Scand. J. Lab. Anim. Sci.* 1993; 81: 734-44.
- [5] Bennett MR. Breaking the plaque. Evidence for plaque rupture in animal models of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 713-4.
- [6] Falk E. Coronary thrombosis. Pathogenesis and clinical manifestations. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 28B-35B.
- [7] Jacobsen L. Experimental hyperlipidemia and atherosclerosis in minipigs; influence of certain drugs. *Scand. J. La.. Anim. Sci.* 1998; suppl 1: 85-91.
- [8] Risen ED, Chan JC, Idusogie E, Clotman F, Vlasuk G, Luther T, Jalbert LR, Albrecht S, Zhong L, Lissen A, Schoonjans L, Moons L, Collen D, Castellino FJ, Carmeliet P. Mice lacking factor VII develop normally but suffer fatal perinatal bleeding. *Nature* 1997; 390: 290-4.
- [9] Rosenfeld ME, Polinsky P, Virmani R, Kauser K, Rubanyi G, Schwartz SM. Advanced atherosclerotic lesions in the innominate artery of the apoE knockout mouse. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2587-92.
- [10] Johnson JL, Jackson CL. Atherosclerotic plaque rupture in the apolipoprotein E knockout mouse. *Atherosclerosis* 2001; 154: 399-406.
- [11] Calara F, Silvestre M, Casanada F, Yuan N, Napoli C, Palinski W. Spontaneous plaque rupture and secondary thrombosis in apolipoprotein E-deficient and LDL receptor-deficient mice. *J. Pathol.* 2001; 195: 257-63.
- [12] Olsen AK. Animal models in thrombosis research. Studies of postprandial factor VII activation in pigs and rats. Ph.d.-afhandling, DSR, København, 2002, 92 sider.
- [13] Wessler S. Introduction: What is a model? I: National Institutes of Health. Animal models of thrombosis and hemorrhagic diseases. National Institutes of Health, Bethesda, Md, USA, 1976, side XI-XVI.
- [14] Münster AM, Olsen AK, Bladbjerg EM. The usefulness of human coagulation and fibrinolysis assays in domestic pigs. *Comp. Med.* 2002; 52: 21-5.

Interaktion mellem fibrinolytika og ACE-inhibitorer

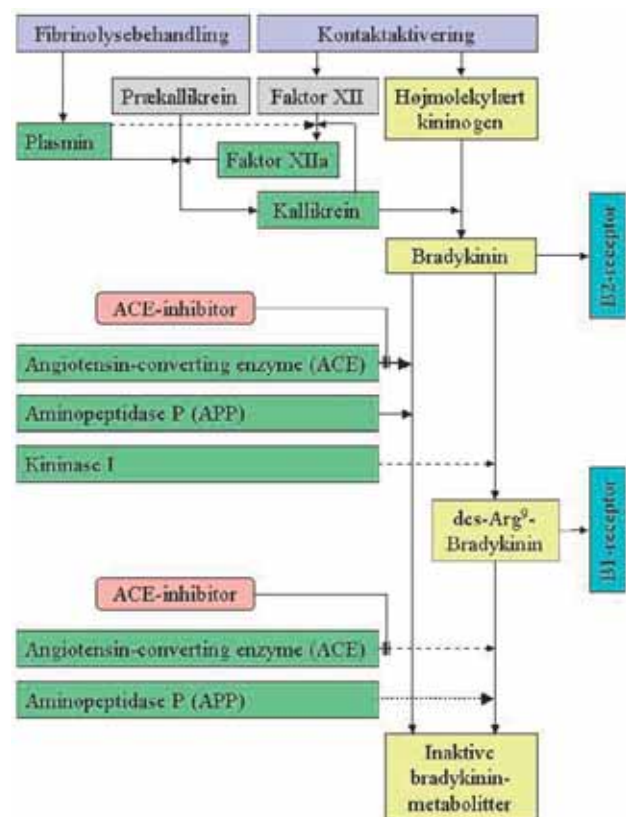
Jørn Dalsgaard Nielsen

Angioødem er en lokal, akut, oftest mildt forløbende, men potentielt livstruende inflammatorisk reaktion, der undertiden optræder i forbindelse med behandling med ACE-inhibitorer (incidens: ca. 0,2%)¹. Flere undersøgelser har vist, at denne komplikation ofte også ses i forbindelse med fibrinolysebehandling (incidens: ca. 2%) og specielt hyppigt hos patienter, der får trombolyselbehandling for cerebral tromboemboli og samtidig er i behandling med en ACE-inhibitor (incidens: ca. 20%)^{2,3}. Mekanismen bag interaktionen er delvis klarlagt.

Ved fibrinolysebehandling omdannes plasminogen til det aktive fibrinolytiske enzym plasmin. Plasmin aktiverer kontaktfaktorsystemet (faktor XII, højmolekylært kininogen og prækallikrein), hvorved der dannes kallikrein, der fraspalter bradykinin fra højmolekylært kininogen⁴ (figur 1). Bradykinin er et nonapeptid, som via blodkarrenes B₂-receptorer forårsager kardilatation. Bradykinin nedbrydes af 3 metalloproteaser, hvoraf den vigtigste er angiotensin-converting enzyme (ACE). ACE betragtes i dag som en kininase snarere end en angiotensinase, da enzymet har højere affinitet til bradykinin end til angiotensin I₅. Bradykinin nedbrydes også af aminopeptidase P (APP) og kininase I, der er betegnelsen for forskellige carboxypeptidaser, som omdanner bradykinin til des-Arg⁹-bradykinin. Kininase I spiller normalt en underordnet rolle, men hvis ACE-aktiviteten reduceres på grund af ACE-inhibitorbehandling, kan der komme ophobning af des-Arg⁹-bradykinin. Dette er især tilfældet, hvis APP-aktiviteten er lav, idet APP spiller den største rolle for nedbrydning af des-Arg⁹-bradykinin⁵. Netop ophobning af des-Arg⁹-bradykinin ser ud til, at indebære øget risiko for udvikling af angioødem og andre anafylaktoide reaktioner ved behandling med ACE-inhibitorer⁶. Patienter med nedsat APP-aktivitet har særlig risiko herfor⁷.

Da fibrinolysebehandling øger dannelsen af bradykinin,

er det ikke overraskende, at behandlingen ligesom ACE-inhibitorbehandling kan udløse anafylaktoide reaktioner. Det er også forventeligt, at kombination af behandlingerne yderligere øger risikoen for disse komplikationer. Hill et al. observerede ni tilfælde af hemi-orolingual angioødem blandt 176 patienter, der blev behandlet med alteplase for akut iskæmisk stroke². Syv af tilfældene opstod blandt de 20% af patienterne, der fik ACE-inhibitor (relativ risiko: 13,6. 95% konfidensinterval: 3,0-62,7). Optræden af



* 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 aterosklerotiske 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, diarré 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. November 2004.**

angioødem var også korreleret til det iskæmiske områdes placering i hjernen. Angioødem optrådte fortrinsvis hos patienter med iskæmi i insulaområdet eller frontale cortex (relativ risiko: 9,1. 95% konfidensinterval: 1,4-30,0). Årsagen hertil er ukendt. Interaktionen mellem alteplase og ACE-inhibitorer er beskrevet i det reviderede produktresumé for Actilyse og vil også komme til at fremgå af afsnittet om fibrinolysemidler i Lægemiddelkataloget.



Referencer

1. Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 1998;18:171-88.
2. Hill MD, Lye T, Moss H et al. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology* 2003;60:1525-7.
3. Molinaro G, Gervais N, Adam A. Biochemical basis of angioedema associated with recombinant tissue plasminogen activator treatment. *Stroke.* 2002;33:1712-6.
4. Ewald GA, Eisenberg PR. Plasmin-mediated activation of contact system in response to pharmacological thrombolysis. *Circulation* 1995;91:28-36.
5. Cyr M, Lepage Y, Blais C Jr. Bradykinin and des-Arg9-bradykinin metabolic pathways and kinetics of activation of human plasma. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H275-H283.
6. Adam A, Perez M, Molinaro G et al. Angiotensin I converting enzyme inhibitor (ACEi) associated angioedema (AE) is characterized by an anomaly of the metabolism of endogenous plasma des-Arg9-bradykinin. *Circulation* 2001;104:II-450.
7. Blais C Jr, Marc-Aure` le J, Simmons WH, et al. Des-Arg9-bradykinin metabolism in patients who presented hypersensitivity reactions during hemodialysis: role of serum ACE and aminopeptidase P. *Peptides* 20: 412-430, 1999.

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 antitrombin. **Farmakokinetik:** Biotilgængeligheden efter subkutan injektion er 100%. Maksimal plasmakonzentration 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**

Kongreskalender for 2005

Society of Critical Care Medicine: 34th Critical Care Congress. Phoenix, Arizona, USA. 15/1 - 19/1.

www.sccm.org/education/annual_congress/index.asp

41st Annual Meeting of the Society of Thoracic Surgeons. Tampa, USA. 24.-26. januar. www.sts.org

Symposium on the Inflammatory Basis of Vascular Disease. London, England. 3.-4. februar. Email: m.vansteensel@imperial.ac.uk

15th Annual Meeting of the Scandinavian Society for Research in Cardio Thoracic Surgery. Geilo, Norge. 10.-12. februar. www.ssrcts.org

International Symposium on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis. Budapest. 4.-6. februar. www.kenes.com

20th Annual Cardiovascular Conference in Hawaii. Kohala Coast, Hawaii. 14.-18. februar. www.accf-store.org

American College of Cardiology (ACC), Annual Scientific Session 2005. Orlando, Florida, USA. 6/3 - 9/3. www.acc.org

An Introduction to vascular Biology V. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. London, England. 16.-17. marts. www.hamptonmedical.com

25th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Bruxelles, Belgien. 21/3 - 24/3. www.intensive.org

20th Annual Interventional Cardiology 2005: The International Symposium. Snowmass Village, CO, USA. 21.-25. marts. www.healthstream.com

British Society for Haematology (BSH), Annual Scientific Meeting. Manchester, UK. 11/4 - 13/4. www.salixhost2.co.uk/bsh05/

DSTH's årsmøde, Brædstrup, Danmark. 29/4 - 30/4. www.dsth.dk

XXVIII Meeting of the International Society for Laboratory Hematology. San Francisco, USA. 11-14. maj. www.islh.org

20th Scientific Meeting of the American Society of Hypertension. San Francisco, USA. 14.-18. maj. www.ash-us.org

American Society of Hypertension. San Francisco, USA. 14.-18. maj. www.ash-us.org

American Thoracic Society- International Conference. San Diego, USA. 20.-25. maj. www.thoracis.org

38th Nordic Coagulation Meeting, DSTH. København, 26.-28. maj. www.nordcoag.com

X Congress of the European Hematology Association. Stockholm, Sverige. 2.-5. juni. www.ehaweb.org

International meeting on intensive cardiac care. Jerusalem, Israel. 5.-8. juni. www.isas.co.il

Society for vascular surgery (SVS). Chicago, USA. 16.-19. juni. www.vascularweb.org

Canadian Anesthesiologist Society 61st annual meeting. Vancouver, Canada. 17.-21. juni. www.cas.ca

IX European Congress of the International Society for Blood Transfusion. Athen, Grækenland. 2.-7. juli. www.isbt-web.org

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Orlando, USA. 24.-28. juli. www.ifcc.org

American Association for Clinical Chemistry. Orlando, USA. 24.-28. juli. www.ifss.org

XX Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Sydney, Australien. 5-13. august. www.isth.org

European Society of Cardiology. (ECS). Stockholm, Sverige. 3.-7. September. www.escardio.org

Annual Meeting and Postgraduate Course of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. Nice, Frankrig. 10.-14. September. www.cirse.org

XXX World Congress of The International Society of Hematology. Istanbul, Tyrkiet. 28.sep-2. okt. www.ish2005istanbul.org

Clinical Chemistry Society. Savannah, USA. 16.-18. oktober. www.cytometry.org

American Heart Association- Scientific Sessions (AHA). Dallas, USA. 13.-16. November. www.scientificsessions.org

American Society of Hematology. New Orleans. 2.-6. december. www.hematology.org