



# DSTH FORUM

#3 2024  
Medlemsblad  
Dansk Selskab  
for Trombose  
og Hæmostase

2024

## LÆS OM:

- SIDE 5** Nedtælling til NordCoag i Danmark 2025
- SIDE 7** DSTH Efterårsmøde og generalforsamling
- SIDE 10** Kateterbaseret behandling af akut lungeemboli
- SIDE 15** Diagnostik af antitrombinmangel: Hvor mange tilfælde overser vi?
- SIDE 20** Behandling af blødningskomplikationer ved trombolysebehandling
- SIDE 24** Vena cava filter til behandling af patienter med venøs tromboemboli
- SIDE 28** Antifosfolipidsyndrom
- SIDE 33** Antifosfolipidsyndrom fra reumatologens synsvinkel

# ØGER TROMBOCYTTALLET\* PÅ DAG 8 FOR 65,6% AF PATIENTERNE\*\*<sup>1,2</sup>

**Doptelet**® (avatrombopag) er en oral TPO-RA indiceret til behandling af kronisk primær immun trombocytopeni (ITP) hos voksne patienter, som er refraktære overfor andre behandlinger, fx kortikosteroider og immunglobuliner.

**Administreres regelmæssigt og sammen med mad af hensyn til optimal absorption.<sup>1</sup>**

ITP = kronisk primær immun trombocytopeni  
TPO-RA = trombopoietin-receptoragonist  
\* Målværdien er at opnå et trombocytaltal på  $\geq 50 \times 10^9/l$   
\*\* n=32

Reference 1: Doptelet produktresumé, Marts 2024 2. Jurczak W et al. Phase III randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018; 183(3):479–490

PP-23267 Maj 2024 © 2024 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) – All rights reserved.  
Sobi™ and Doptelet™ are trademarks of Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

 **Doptelet**®  
(avatrombopag) tablets

 sobi

# Kære læsere ...

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 DSTHs interesseområder kan frit fremsendes og vil blive bragt løbende.

Indlæg fremsendes elektronisk i Word-format. For at lette det redaktionelle arbejde, bør indlægget ikke formateres unødigt. Dvs. 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. Indgår der grafiske elementer (fotos, tabeller, figurer eller lign.), bedes disse vedhæftet som PDF- eller JPEG-filer i høj opløsning (300 ppi/dpi).

Indlæg fremsendes pr. mail til redaktør Eva Funding:  
[Eva.funding@regionh.dk](mailto:Eva.funding@regionh.dk)

**DEADLINE**  
FOR INDLEVERING  
AF MATERIALE  
TIL NÆSTE NR.:  
30/10 2024

## Indhold

- + Leder: Kolme, kaksi, yksi – snart bliver det vores tur:  
Nedtælling til NordCoag i Danmark 2025 ..... 5
- + DSTH Efterårsmøde og generalforsamling ..... 7
- + Kateterbaseret behandling af akut lungeemboli ..... 10
- + Diagnostik af antitrombinmangel:  
Hvor mange tilfælde overser vi? ..... 15
- + Behandling af blødningskomplikationer  
ved trombolysebehandling ..... 20
- + Vena cava filter til behandling af patienter  
med venøs tromboemboli ..... 24
- + Antifosfolipidsyndrom ..... 28
- + Antifosfolipidsyndrom fra reumatologens synsvinkel ..... 33
- + Bestyrelse, udvalg og kontaktpersoner ..... 38



### DSTHForum

Nr.: 3, 2024  
Trykt: Oktober 2024  
ISSN: 1602-6918  
Årlige udgaver: 4  
Oplag: 400 stk. pr. udgave

### Redaktør

Eva Funding  
Overlæge, Klinisk lektor  
Afdeling for Blodsygdomme  
Rigshospitalet  
Mail: [Eva.funding@regionh.dk](mailto:Eva.funding@regionh.dk)

### Announceinformation

Kim Lindelof  
Afdelingslæge, ph.d., EDIAC  
Anæstesi og operationsklinikken,  
JMC, Rigshospitalet  
Mail: [sponsor@dsth.dk](mailto:sponsor@dsth.dk)

### Grafisk design og layout

Mette Rumpelthiin Bligaard  
SOLOMET – Graphic solutions  
Mail: [solomet@gmail.com](mailto:solomet@gmail.com)

### Billeder og grafik

Privat, Istock & Freepik

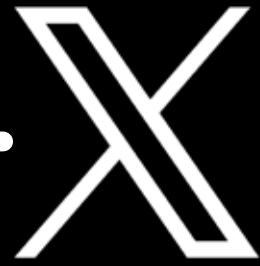


Miljømærket tryksag  
5041 0751





Find os på **twitter**



## @DSTH\_dk

Du kan nu modtage dine nyheder fra DSTH på Twitter: @DSTH\_dk. Vi vil stadig sende nyhedsmails og anvende hjemmesiden som hidtil.

## Tweets

- # DSTH har skrevet en statusartikel vedr. venøs tromboembolisk sygdom.
- # DSTH har publiceret en pixi-/lommeudgave af vore anbefalinger til tromboseprofylakse ved Covid-19 patienter.

*Se flere DSTH-tweets på Twitter!*

@DSTH\_dk



# Kolme, kaksi, yksi

## – snart bliver det vores tur: Nedtælling til NordCoag i Danmark 2025

■ Af: **Erik Lerkevang Grove**, formand for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase og Lektor, overlæge, ph.d., FESC  
Kardiolog og fagområdeekspert i Trombose & Hæmostase, Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital

3, 2, 1... ja, nedtællingen er i gang, og vi glæder os til NordCoag i Danmark næste år. Mødet afholdes i København d. 10.-12. september; tjek gerne med det samme om du har fået datoerne i kalenderen! Både Redaktøren og Julie, Peter og jeg fra bestyrelsen er i skrivende stund til NordCoag 2024 i Helsinki, hvor Peter netop har holdt et blændende foredrag om fortidens, nutidens og fremtidens hæmofilipatienter. Julie og jeg observerer, diskuterer, mingler og noterer – input til afholdelsen af næste års kongres i Danmark. Det faglige program på NordCoag 2024 er flot sammensat, og kongressen har en bred repræsentation af deltagere fra hele Skandinavien, Baltikum, Belgien, USA – og en enkelt fra Libanon! Næste år ser vi frem til også at brede programmet emnemæssigt ud, så det bliver relevant for hæmostase-interessererede fra alle specialer, med planlagte sessioner om både hæmofili, blødning, venøs trombose, pædiatrisk trombose og hæmostase – og selvfølgelig sidste nyt fra laboratoriet.

NordCoag 2024 bød på en bred repræsentation af deltagere fra hele Skandinavien, Baltikum, Belgien, USA – og en enkelt fra Libanon!

I aften er der fest, hvor der vel som vanligt fortælles et par vittigheder med pointer på bekostning af de skandinaviske broderfolk – dét bliver hyggeligt.

Vi glæder os til næste år,  
hvor vi afholder NordCoag i  
København d. 10.-12. september.  
Sæt allerede nu kryds  
i kalenderen!

Vi har i kardiologien også netop afholdt årets største kongres, ESC, som i år var i London. Selvom mange efterhånden vælger at kigge med online hjemmefra, var der alligevel et imponerende deltagerantal på 31.000 fremmødte. Jeg har i disse spalter tidligere skrevet om faktor-11-hæmmerne, der har vist lovende resultater bl.a. med baggrund i den unikke hæmostasebevarende virkningsmekanisme, lavt interaktionspotentiale og lav renal udskillelse. Man har således haft forventninger om, at behandlingen ville være lige så effektiv og mere sikker end DOAK-behandling med de nuværende fire farmaka, og til ESC skulle vi så endelig se, hvordan ét af de nye spændende præparater klarede sig i et stort og veldesignet fase-III-studie på patienter med atrieflimren; Oceanic-AF sammenlignede asundexian

med apixaban og fandt, at behandling med asundexian var forbundet med lavere blødningsrisiko men desværre også dårligere forebyggelse af iskæmisk stroke, hvilket førte til, at studiet blev stoppet før tid. Resultatet har selvfølgelig givet anledning til en masse spændende diskussioner af, om dosis var for lav eller om man måske skulle have valgt 2-gangs-dosering etc. – faktum er, at vi endnu ikke har et klart svar, men at vi selvfølgelig kigger videre på data. En pointe, som allerede nu er tydelig (og som vi også så i sidste års Frail-AF studie) er, at risikoen for events altid adskiller sig for patienter, som hhv fortsætter med AK-behandling eller nyopstarter behandling. Hovedparten af patienterne i Oceanic-AF havde allerede været i AK-behandling (en stor del med apixaban) i mange år, og særligt for de patienter var der ingen gevinst ved at skifte til asundexian. Anyways, nogle gange kan man lære mindst lige så meget af et studie med negativt udfald, og studiets 'discussant' på hotlinesessionen, vanligt kritiske Elaine Hylek, kom da også med en klar anbefaling af, at man arbejder videre med faktor-11-hæmmerne, der også undersøges i andre store, igangværende studier – så der er stadig mulighed for, at vi på sigt får udvidet vores arsenal af antikoagulantia.

På vegne af bestyrelsen



## Serviceinfo om kommende arrangementer

**29. oktober 2024**

### **Efterårsmøde og generalforsamling**

Mødes afholdes på Hotel Nyborg Strand.

Se det spændende program på modsatte side.

**30. oktober 2024**

### **NYT eftermiddagskursus**

med fokus på forebyggelse og behandling af graviditetsrelateret trombose.

Kurset afholdes på Rigshospitalet med mulighed for virtuel deltagelse.

**10.-12. september 2025**

**NordCoag i København**



Formand Erik Lerkevang Grove og næstformand Julie Brogaard Larsen til NordCoag i Helsinki.

# DSTH EFTERÅRSMØDE OG GENERALFORSAMLING

TILMELD DIG PÅ  
[WWW.DSTH.DK](http://WWW.DSTH.DK)

29. OKTOBER 2024 HOTEL NYBORG STRAND

11.00 – 11.40	Generalforsamling
11.40 – 12.30	Let frokost i udstillingsområdet
12.30 – 12.35	Velkomst ved DSTH-formand <i>Erik L. Grove, Hjertesygdomme, AUH</i>
<b>TEMA 1: KOMPLEMENTSYSTEMET</b> <i>Chair: Sabrina Cordua Bech</i>	
12.35 – 13.10	Samspillet mellem trombocytter og komplementsystemet <i>Peter Garred, Klinisk Immunologisk Afdeling, RH</i>
13.10 – 13.45	Komplement-medieret hæmolyse <i>Ulrik Overgaard, Afdeling for Blodsygdomme, RH</i>
13.45 – 14.05	Pause med besøg på udstillingsstande
<b>TEMA 2: KUNSTIG INTELLIGENS</b> <i>Chair: Rasmus Søgaard Hansen</i>	
14.05 – 14.40	AI-model indenfor blødning og trombose <i>Pernille Just Vinholt, Blodprøver og Biokemi, OUH</i>
14.40 – 14.50	Steen Husted's Mindelegat 2024
14.50 – 15.10	Pause med besøg på udstillingsstande
<b>TEMA 3: ERHVERVEDE PROTROMBOTISKE TILSTANDE</b> <i>Chair: Julie Brogaard Larsen</i>	
15.10 – 15.45	Antiphospholipidsyndrom: nyeste internationale guidelines <i>Anne Voss, Reumatologisk Afdeling, OUH</i>
15.45 – 16.20	Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) <i>Simon Flæng, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, AUH</i>
16.20 – 16.30	Tak for i dag og sandwich-to-go



**Referencer:** 1. ALPROLIX produktresumé, Det Europæiske Lægemiddelagentur, 02/2021. 2. Peters R, Harris T. Nat Rev Drug Discov. 2018;17(7):493-508. 3. Powell JS, et al. N Engl J Med. 2013;369(24) 2313-23. 4. Powell J, et al. Br J Haematol. 2015;168(1):124-34. 5. Fischer K, et al. Lancet Haematol. 2017;4(2):e75-82.

#### Alprolix® (eftrenonacog alfa). Forkortet produktinformation

**Lægemiddelform:** Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning. **Indikationsområde:** Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel). Kan anvendes til alle aldersgrupper. **Dosering og administration:** Behandling bør ske under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofili. **Dosering:** Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af faktor IX-mangel, blødningsstedet og omfanget af blødningen og af patientens kliniske tilstand. Generelt øger 1 IU/kg af faktor IX (FIX) plasmaniveauet af FIX med 1% af den normale aktivitet (IU/dl). **Behandling ved behov:** Den mængde, som skal administreres, og administrationshyppigheden bør altid tilpasses den kliniske virkning i hvert enkelt tilfælde. Tiden til maksimal aktivitet forventes ikke at være forsinket. Ved tidlig hæmorrhagi, blødning i muskel eller mund stiles efter plasma FIX-niveauer på 20-40% (IU/dl). Gentag injektionen hver 48. t, indtil blødningsepisoden er ophørt eller helet. Ved mere omfattende hæmorrhagi, muskelblødning eller hæmatom stiles efter FIX-niveauer på 30-60%. Gentag injektionen hver 24.-48. t, indtil smerter eller akut invaliditet er ophørt. Ved livstruende blødninger stiles efter FIX-niveauer på 60-100%. Injektionen gentages hver 8.-24. t indtil faren er over. **Kirurgi:** Ved mindre kirurgi og tandudtrækninger stiles efter plasma FIX-niveauer på 30-60% (IU/dl). Injektionen gentages efter 24 t efter behov, indtil der er opnået heling (hos nogle patienter og under visse omstændigheder kan doseringsintervallet forlænges op til 48 t). Ved større kirurgi stiles efter FIX-niveauer på 80-100% præ- og postoperativt. Injektionen gentages hver 8. til 24. time efter behov indtil tilstrækkelig sårheling, og derefter fortsættes behandling i mindst 7 dage for at opretholde en FIX-aktivitet på 30-60%. **Profylakse:** Til langtidsprofylakse er den anbefalede startdosis enten 50 IU/kg ugentligt, justér dosis på basis af individuelt respons, eller 100 IU/kg hver 10. dag, justér intervallet på basis af individuelt respons. Nogle patienter, der er velkontrollerede på et behandlingsprogram med dosering hver 10. dag kan behandles med et interval på 14 dage eller længere. Den højeste anbefalede profylaktiske dosis er 100 IU/kg. **Overvågning af behandlingen:** Under behandlingen tilrådes passende bestemmelse af FIX-niveauet som guide for den dosis, der skal administreres, og hyppigheden af gentagne injektioner. **Ældre population:** Begrænset erfaring hos patienter  $\geq 65$  år. **Pædiatrisk population:** Det kan være nødvendigt med hyppigere eller højere doser til børn  $< 12$  år og anbefalet startdosis er 50-60 IU/kg hver 7. dag. **Administration:** Intravenøs anvendelse. Bør injiceres intravenøst i løbet af flere minutter. Administrationshastigheden bør ikke overstige 10 ml/min. **Kontraindikationer:** Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler:** **Sporbarhed:** For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres. **Overfølsomhed:** Patienterne skal instrueres om omgængende at afbryde anvendelsen af lægemidlet og kontakte lægen, hvis der opstår symptomer på overfølsomhedsreaktioner. Patienterne bør informeres om tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder urticaria, generaliseret urticaria, trykkn for brystet, hvesende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. I tilfælde af anafylaktisk shock skal standard medicinsk behandling for shock iværksættes. **Inhibitorer:** Efter gentagen behandling med humane koagulationsfaktor IX-præparater bør patienten overvåges for udvikling af neutraliserende antistoffer (inhibitorer), som skal kvantificeres i Bethesda-enheder (BE). En korrelation mellem fremkomsten af FIX-inhibitor og allergiske reaktioner er påvist og patienter, der oplever allergiske reaktioner, skal evalueres for tilstedeværelse af en inhibitor. Patienter med FIX-inhibitorer kan have en øget risiko for anafylaksi ved en efterfølgende provokation med FIX. Da der er en risiko for allergiske reaktioner med FIX-præparater, skal de indledende administrationer af faktor IX, i henhold til den behandlede læges bedømmelse, udføres under overvågning af en læge. **Tromboemboli:** Pga. en potentiel risiko for tromboemboliske komplikationer ved FIX-behandling, iværksættes klinisk overvågning af tidlige tegn på trombotisk og komptivt koagulopati, når ALPROLIX® administreres til patienter med leversygdom, til patienter postoperativt, til spædbørn eller til patienter med risiko for trombotiske fænomener eller dissemineret intravaskulær koagulation (DIC). Fordelen ved behandling med ALPROLIX® i disse situationer bør vejes op imod risikoen for disse komplikationer. **Kardiovaskulære hændelser:** Hos patienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan erstatningsbehandling med FIX øge den kardiovaskulære risiko. **Kateterrelaterede komplikationer:** Hvis det er nødvendigt at anlægge et centralt venekateter (CVK), skal risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose på kateterstedet, overvejes. **Pædiatrisk population:** De angivne advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn. **Overvejelser angående hjælpestoffer:** Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit. I tilfælde af behandling med flere hætteglas, skal det totale natriumindhold tages i betragtning. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:** Der er ikke rapporteret interaktioner mellem ALPROLIX® og andre lægemidler. Der er ikke udført interaktionsstudier. **Fertilitet, graviditet og amning:** På grund af sjælden forekomst af hæmofili B hos kvinder foreligger der ikke data angående erfaringen med anvendelse af FIX under graviditet og amning. Derfor bør FIX kun anvendes under graviditet og amning, hvis det er absolut nødvendigt. **Bivirkninger og risici:** Blod og lymfesystem: Faktor IX-hæmning.<sup>1</sup> Immunsystemet: Overfølsomhed.<sup>1</sup> Metabolisme og ernæring: Appetitløshed. Nervesystemet: Hovedpine, svimmelhed, dysgeusi. Hjerte: Palpitationer. Vaskulære sygdomme: Hypotension. Mave-tarmkanalen: Oral paræstesi, dårlig ånde. Nyre og urinveje: Obstruktiv uropati, hæmaturi, nyrekolik. Almene symptomer og reaktioner på adm. stedet: erytem på injektionsstedet, træthed, smerter på injektionsstedet. <sup>1</sup>Hyppigheden er baseret på forekomsten i studier med PUP'er (Previously Untreated Patients). Begge hændelser af factor IX-hæmning og overfølsomhed forekom hos en enkelt PUP i studie IV. **Overdosering:** Virkningen af en højere end anbefalet dosering af ALPROLIX® er ikke blevet karakteriseret.

**Opbevaring og holdbarhed:** **Uåbnet:** 4 år. Opbevares i køleskab (2°C-8°C). Må ikke fryses. I løbet af opbevaringstiden kan præparatet opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode, der ikke overstiger 6 måneder. Efter opbevaring ved stuetemperatur må præparatet ikke sættes tilbage i køleskabet. **Efter rekonstitution:** Fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes umiddelbart efter rekonstitution.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen:** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). SE-112 76 Stockholm, Sverige.

**Pakningsstørrelser og priser:** 1 pakning indeholder: pulver i et type I hætteglas, 5 ml solvens i en fyldt injektionssprøjte, en stempelstang, en steril hætteglasadapter til rekonstitution, et steril infusions-sæt, to spritservietter, to plastre, et stk. gazebind.

ALPROLIX® findes i følgende styrker: 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU.

For dagsaktuelle priser, se venligst [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk). **Udleveringsgruppe:** BEGR. **Tilskudsstatus:** Ej tilskud.

**Datoen hvor reklamematerialet sidst er skrevet/revideret:** 22.02.2021.

Produktresuméet er omskrevet og forkortet ift. til det af Sundhedsstyrelsen godkendte produktresumé, dateret 11.02.2021.

Fuld produktresumé kan rekvireres hos Swedish Orphan Biovitrum A/S, Sorgenfrivej 17, 2800 Lyngby, tlf. 32 96 68 69.

# FOR THE YOUNG AND THE YOUNG AT HEART<sup>1</sup>



EHL, extended half-life.

1. ALPROLIX Summary of Product Characteristics. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alprolix-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alprolix-epar-product-information_en.pdf) (Accessed January 2024).

ALPROLIX® is indicated for the treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia B (congenital factor IX deficiency). ALPROLIX can be used for all age groups.<sup>1</sup>



# Kateterbaseret behandling af akut lungeemboli

■ Af: **Asger Andersen & Jacob Gammelgaard Schultz**, Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital

**Akut lungeemboli er en hyppig og farlig sygdom. I Danmark rammes ca. 1400 personer af sygdommen hvert år og dødeligheden indenfor 30 dage er ca. 15%. Alle patienter med akut lungeemboli behandles med antikoagulerende (AK) behandling, men hos patienter i chok eller ved manglende bedring på AK behandling initieres derudover reperfusionsterapi. Trombolyse er et effektivt førstevalg, men er absolut eller relativt kontraindiceret hos en stor del af patienterne grundet forhøjet blødningsrisiko. Kirurgisk embolektomi er et godt alternativ til trombolyse, men er mindre tilgængeligt, og ud fra et behov for en skånsom og effektiv reperfusionsbehandling er der opstået kateterbaserede alternativer (figur 1) (1).**

## Lokal Lavdosis Trombolyse

Princippet bag lokal lavdosis trombolyse er at opnå samme effektive trombolyse af lungeembolierne som ved systemisk administration, men med en lavere risiko for blødning. Trombolysen gives gennem katetre med sidehuller, som føres til lungekredsløbet gennem en perifer veneadgang (figur 2). Katetrene findes også i en version med ultralyd, hvor teorien er at ultralyd "vibrerer" embolierne porøse, så trombolyse får en større kontaktflade med embolien, men der er ikke dokumentation for at ultralydskatetrene er bedre (2). Dosis og varighed af behandlingen varierer fra 8-24 mg alteplase givet over 2-24 timer eventuelt forudgået af en bolus på 4-6 mg. Til sammenligning er det anbefalede regime til systemisk trombolyse 100 mg alteplase over 2 timer.

Lokal lavdosis trombolyse er simpelt at administrere og har, i registre og små randomiserede studier, vist at kunne forårsage en mere effektiv aflastning af højre ventrikel indenfor de første 1-2 døgn i tillæg til AK behandling sam-

menlignet med AK behandling alene. Dog har man også rapporteret intrakranielle og andre alvorlige blødninger trods en lav dosis af trombolyse. Der pågår en række større studier for at afklare effektivitet og sikkerhed i større populationer. I Danmark foregår studier, som undersøger om den laveste dosis på 8 mg over 2 timer er effektiv (NCT03854266), og om en dosis på 20 mg er lige effektiv, hvad enten den gives lokalt i lungen eller gennem en perifer adgang (NCT04088292).

De randomiserede studier har kun inkluderet intermediær risiko patienter. Det er i overensstemmelse med erfaringen fra et dansk hjertecenter er, hvor behandlingen har vist sig effektiv til at behandle intermediær-høj risiko patienter med persistierende symptomer efter initial AK behandling (3). Da behandlingen foregår over flere timer er det næppe rationelt, at behandlingen får en plads hos de ustabile høj-risiko patienter, men hvis de pågående større randomiserede undersøgelser viser sig at være positive kan det få en plads ved intermediær risiko patienter (4).

Alle patienter med akut lungeemboli behandles med antikoagulerende (AK) behandling, men hos patienter i chok eller ved manglende bedring på AK behandling initieres derudover reperfusionsterapi.

FIGUR 1

### Kateterbaseret behandling af akut lungeembol

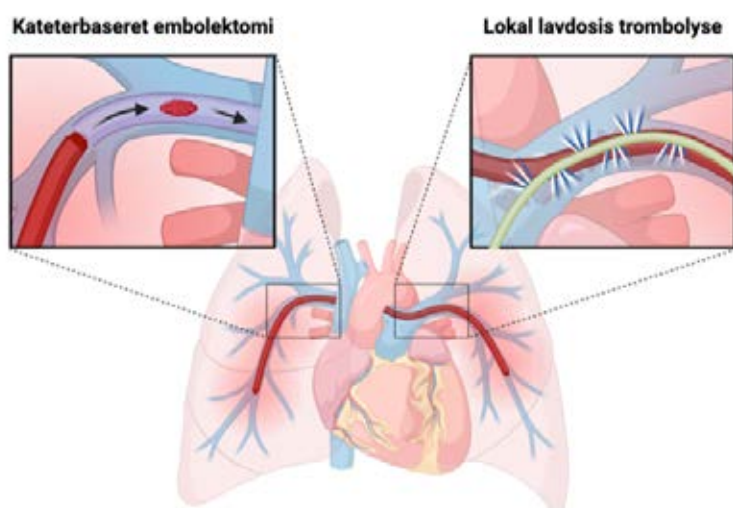
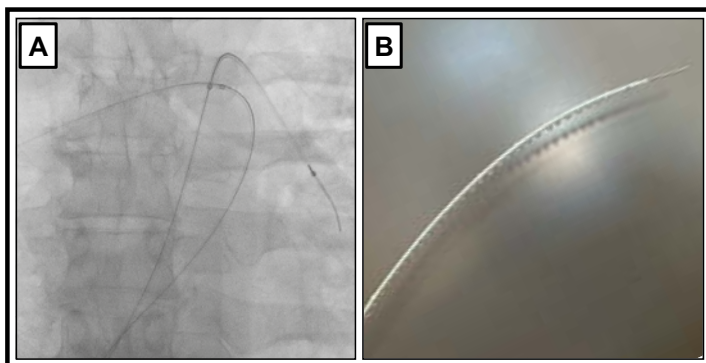


Illustration af de to mest benyttede teknikker; lokal lavdosis trombolyse og kateterbaseret embolektomi. Udarbejdet med BioRender.com

FIGUR 2

### Lokal lavdosis trombolyse



A: Gennemlysning under kateterbaseret trombolyse. Sidehulskatetrene ses strækkende sig ud i begge lungearterier.  
B: Et sidehulskateter under infusion.

## Kateterbaseret embolektomi

Princippet bag kateterbaseret embolektomi er, at man fører et kateter via en perifer større veneadgang til lungekredsløbet og suger blodpropperne ud (figur 3). Systemerne varierer i størrelser fra 12-24 F, har forskellige udformninger og anvender forskellige former for sugeaggregater. Nogle har et kontinuerligt computerstyret sug, som kun suger, hvis der er en emboli i katetret, mens andre har en simpel sprøjte tilkoblet katetret for at lave det nødvendige vakuum. Til nogle af systemerne findes supplerende devices der kan trække embolien ind i sugekathetret og teoretisk fjerne mere embolimasse. Der er ingen dokumentation for at et system er bedre end et andet.

**Det er en god behandling til patienter med intermediær-høj risiko lunge-emboli, men der skal flere studier til, før det kan tilbydes rutinemæssigt.**

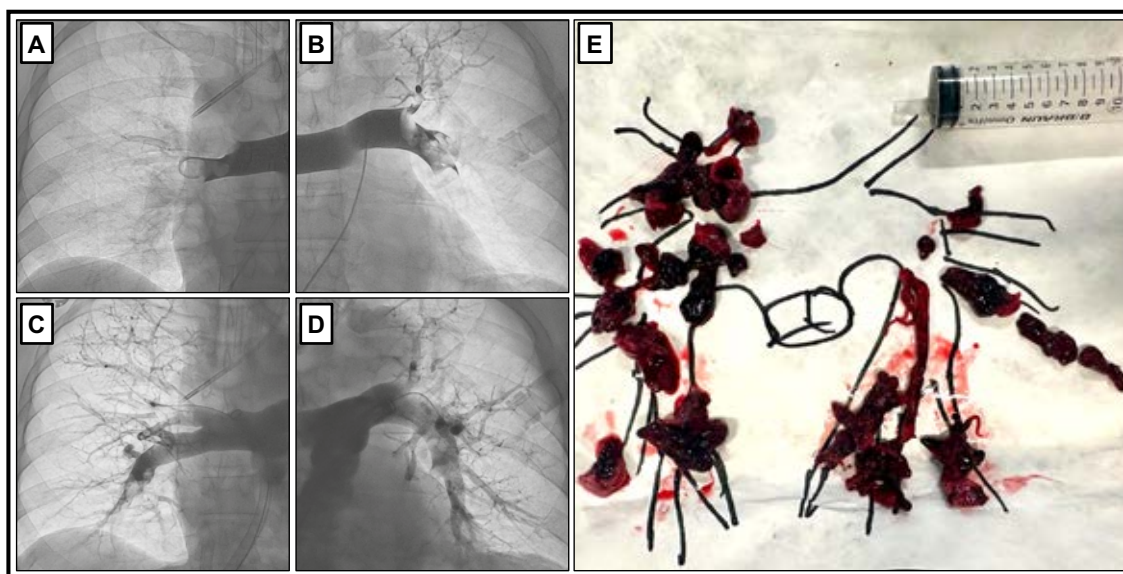
Dokumentationen for kateterbaseret embolektomi med moderne devices er registre og mindre ikke-randomiserede studier som viser, at højre hjertehalvdel aflastes indenfor de første 1-2 døgn. Proceduren er mere kompleks at udføre, men i de rette hænder og med tilstrækkelig træning kan den gennemføres med få komplikationer (5).

Erfaring fra et dansk hjertecenter er, at det er en god behandling til patienter med intermediær-høj risiko lungeemboli, men at der skal flere studier til, før det kan tilbydes rutinemæssigt (6). Hos høj-risiko patienter med kontraindikation mod trombololyse kan det hos udvalgte patienter være eneste behandlingsmulighed og være afgørende for patienternes overlevelse, men erfaringen er indtil videre kasuistisk (7).

De fleste patienter, der blev inkluderet i undersøgelserne og registrene er intermediær risiko patienter, men der er også data fra prospektive registre på høj-risiko patienter, der indikerer lovende resultater. Da proceduren medfører en hurtig og effektiv reperfusion er der et rationale i behandling af både stabile og ustabile patienter, hvis de igangværende randomiserede studier er positive (4).

**FIGUR 3**

### Kateterbaseret embolektomi



Angiografi før procedure af henholdsvis højre (A) og venstre (B) lunge. Der ses tydeligt manglende kartegning tydende på massive centrale embolier på begge sider. Angiografi efter kateterbaseret embolektomi fra henholdsvis højre (C) og venstre (D) lunge med bedring i perfusionen. E: Trombemateriale på en skitse over de lungekår hvorfra de er fjernet.

## Hvilke patienter til kateterbaseret behandling

Reperfusionbehandling anbefales hos alle høj-risiko patienter og hos de intermediær-høj risiko patienter, som forværres eller ikke bedres til trods for AK behandling.

Førstevalg til reperfusion er trombolyse, men hvis der er en kontraindikation mod trombolyse, skal kateterbaseret behandling overvejes. Hos de patienter som tåler trombolyse, men hvor det ikke har den ønskede effekt, skal man også overveje kateterbaseret behandling (8). Andre alternativer hos ovenstående patientgruppe er kirurgisk embolektomi eller ekstrakorporal kredsløbsstøtte. Endelig stillingtagen til behandling behandlingen tages på center og er afhængigt af lokal ekspertise.

Patienter med intermediær-risiko lungeemboli har for nuværende ikke en indikation for kateterbaseret behandling, men kan på de fleste centre inkluderes i pågående randomiserede undersøgelser.

## Fremtiden

Som ved akut myokardieinfarkt og iskæmisk stroke har lungeemboli bevæget sig fra en konservativ strategi til en mere aktiv reperforationsstrategi med systemisk trombolyse og nu med kateterbaserede tilbud. Med baggrund i de publicerede studier er der ikke dokumentation for primært at tilbyde kateterbaserede behandlinger, men der er flere igangværende større randomiserede studier, som vil gøre os klogere på, om det er en god ide i en nær fremtid (**tabel 1**). Studierne, der både er investigator- og firmainitierede, undersøger om der er gevinst af de forskellige kateterbaserede behandlinger med kliniske hårde endepunkter både på kortere og længere sigt. Det er primært intermediær-høj risikogruppen, som indgår i de randomiserede studier, men et enkelt af studierne undersøger også kateterbaseret embolektomi overfor trombolyse hos høj-risiko patienter.

## Konklusion

Kateterbaseret behandling af akut lungeemboli bør overvejes hos høj risiko patienter, hvor trombolyse er kontraindiceret eller har fejlet og hos intermediær-høj risiko patienter, som forværres eller ikke bedres til trods for AK behandling. Der er flere større igangværende studier, som i løbet af de nærmeste år vil klarlægge indikationen for kateterbaseret behandling yderligere. Kontakt gerne lokale hjertecenter med henblik på hvilke behandlingsmuligheder, der er tilgængelige og om der er mulighed for at inkludere patienter i kliniske forskningsprojekter.

Der er flere større igangværende studier, som i løbet af de nærmeste år vil klarlægge indikationen for kateterbaseret behandling yderligere.

## Referencer

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.
2. Avgerinos ED, Jaber W, Lacomis J, Markel K, McDaniel M, Rivera-Lebron BN, et al. Randomized Trial Comparing Standard Versus Ultrasound-Assisted Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism: The SUNSET sPE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(12):1364-73.
3. Sebastian M, Krog LEB, Lene Holmvang<sup>1</sup>, Sune B. Råder<sup>2</sup>, Søren Fanø<sup>3</sup>, Michael Egstrup<sup>4</sup>, Christian Hassager<sup>1</sup>, Dan Eik Høfsten<sup>1</sup>, Jens Flensted Lassen<sup>1</sup>, Matias Greve Lindholm<sup>1</sup>, Thomas Engstrøm<sup>1</sup> & Jesper Kjærgaard. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism. *Danish Medical Journal*. 2020;67.
4. Finocchiaro S, Mauro MS, Rochira C, Spagnolo M, Laudani C, Landolina D, et al. Percutaneous interventions for pulmonary embolism. *EuroIntervention*. 2024;20(7):e408-e24.
5. Khandhar S, Jaber W, Bunte MC, Cho K, Weinberg MD, Mina B, et al. Longer-Term Outcomes Following Mechanical Thrombectomy for Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism: 6-Month FLASH Registry Results. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2023;2(4):101000.
6. Andersen A, Musialek P, Araszkievicz A, Schultz J, Nielsen-Kudsk JE, Tekieli L, et al. First-in-Human Trial of Mechanical-Electric Thrombectomy in Acute Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16(5):623-5.
7. Thangavel S, Korsholm K, Veien KT, Larsen KM, Andersen A. Catheter-directed mechanical thrombectomy in a patient with high-risk pulmonary embolism complicated by out-of-hospital cardiac arrest: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2023;7(7):ytad307.
8. Pruszczyk P, Klok FA, Kucher N, Roik M, Meneveau N, Sharp ASP, et al. Percutaneous treatment options for acute pulmonary embolism: a clinical consensus statement by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention*. 2022;18(8):e623-e38.

TABEL 1

## Igangværende kliniske studier af kateterbaserede behandlinger i akut lungeemboli

STUDIE	DESIGN	ANTAL	RISIKOGRUPPE	INTERVENTION	KONTROL	PRIMÆRE ENDEPUNKT	FOLLOW UP
BETULA (NCT03854266)	RCT 1:1, Open-label	60	Intermediær-høj	AK + Lokal trombolyse	AK	RV/LV ratio	24 timer
STRATIFY (NCT04088292)	RCT 1:1:1, Open-label	210	Intermediær-høj	AK + Lokal trombolyse/ AK + Systemisk lavdosis trombolyse	AK	Miller Score	48-96 timer
STRATIFY-II (NCT06453876)	RCT 1:1:1, Open-label	140	Intermediær-høj	AK + Lokal trombolyse/ AK + Kateterbaseret embolektomi (FlowTrierer)	AK	Miller Score	96 timer
HI-PEITHO (NCT04790370)	RCT, 1:1, Single-blind	544	Intermediær-høj	AK + Lokal trombolyse	AK	Død, hæmodyna- misk kolaps eller recidiv LE	7 dage
PRAGUE-26 (NCT05493163)	RCT 1:1, Open-label	558	Intermediær-høj	AK + Lokal trombolyse	AK	Død, hæmodyna- misk kolaps eller recidiv LE	7 dage
PE-TRACT (NCT05591118)	RCT 1:1, Open-label	500	Intermediær-høj	AK + Lokal trombolyse/ AK + Kateterbaseret embolektomi	AK	VO <sub>2</sub> max, NYHA klasse	3 og 12 mdr.
PEERLESS (NCT05111613)	RCT 1:1, Open-label	550	Intermediær-høj	AK + Kateterbaseret embolektomi (FlowTrierer)	AK + Lokal trombolyse	Død, cerebral blødning, større blødning, klinisk forværring, behandlings- eskalering, tid på intensiv.	7 dage eller udskrivelse
PEERLESS II (NCT06055920)	RCT 1:1, Open-label	1200	Intermediær-høj	AK + Kateterbaseret embolektomi (FlowTrierer)	AK	Hæmodynamisk kolaps, død, genindlæggelse eller recidiv LE	30 dage
STORM-PE (NCT05684796)	RCT 1:1, Open-label	100	Intermediær-høj	AK + Kateterbaseret embolektomi (Indigo)	AK	RV/LV ratio	48 timer
PERSEVERE	RCT 1:1, Open-label	200	Høj	AK + Kateterbaseret embolektomi (FlowTrierer)	AK + Standard reperfusion	Død, hjertestop, behandlingssvigt, større blødning, vedvarende behov forektracorporal cirkulation	7 dage eller udskrivelse

RCT: Randomiseret klinisk undersøgelse, AK: Antikoagulationsbehandling, RV/LV: Ratio mellem højre og venstre ventrikels diameter, LE: lungeemboli.

Kontakt gerne lokale hjertecenter med henblik på hvilke behandlingsmuligheder, der er tilgængelige og om der er mulighed for at inkludere patienter i kliniske forskningsprojekter.

# Diagnostik af antitrombinmangel: Hvor mange tilfælde overser vi?

■ Af: **Majse Myler<sup>1</sup>, Jens Peter Gøtze<sup>1</sup>, Søren Risom<sup>2</sup> & Emil List Larsen<sup>1</sup>**

1. Klinisk biokemisk afdeling, Rigshospitalet; 2. Klinisk biokemisk afdeling, Aalborg Universitetshospital

Antitrombin er det vigtigste antikoagulante protein, og arvelig mangel på samme er forbundet med en markant øget risiko for venøs tromboembolisk sygdom. Analyse af antitrombin aktivitet er derfor et centralt element i biokemisk trombofiliudredning. Den aktuelle diagnostik identificerer nedsat mængde af antitrombin (kvantitative defekter), men har begrænsninger i diagnostik af ikke-virksomt antitrombin (kvalitative defekter). Her gennemgås de aktuelle retningslinjer og potentielle fejlkilder ved analyse af antitrombin.

Antitrombin er en serinprotease, der produceres i leveren og udøver antikoagulante effekter i blodbanen ved at hæmme aktiverede koagulationsfaktorer, herunder koagulationsfaktor II<sub>a</sub> (trombin) og koagulationsfaktor X<sub>a</sub>. Heparinbinding til antitrombin medfører en konformationsændring af proteinet og øger antitrombins antikoagulante effekt betydeligt. Nedsat antitrombin aktivitet er forbundet med markant øget risiko for venøse tromboembolier<sup>1</sup>.

## Erhvervet antitrombinmangel

Erhvervet antitrombinmangel er langt hyppigere end medfødt antitrombinmangel, hvorfor det er vigtigt at udelukke disse årsager. Overordnet kan erhvervede årsager skyldes i) nedsat syntese, ii) øget forbrug og iii) øget tab (tabel 1). *Nedsat syntese* ses ved levercirrose eller nedsat mængde af byggesten til syntese, hvilket kan forårsages af fejlernæring eller lægemidler. *Øget forbrug* af antitrombin ses i forbindelse med aktivering af koagulationsprocesser. *Øget tab* af antitrombin kan forekomme ved nefrotisk syndrom, hvor proteiner udskilles i urinen. Derudover ses også en øget omsætning af antitrombin ved heparin-behandling<sup>1</sup>.

TABEL 1

### Årsager til erhvervet antitrombinmangel

Årsag	Eksempler
Nedsat syntese	Fejlnæring Leversygdomme L-asparginase indeholdende lægemidler
Øget forbrug	Større kirurgi Akutte tromboser Inflammation Dissemineret intravaskulær koagulation
Øget tab	Nefrotisk sygdom (proteinuri) Heparin-behandling

## Medfødt antitrombinmangel

Prævalensen af medfødt antitrombinmangel er anslået til 0,02-0,17% i den generelle befolkning og 1-5% hos personer med venøs tromboembolisk sygdom<sup>1</sup>. Genet *SERPINC1* koder for antitrombin proteinet, og der er aktuelt beskrevet 497 sygdomsfremkaldende genvarianter<sup>2</sup>. Antitrombinmangel kategoriseres som kvantitative defekter (type I) og kvalitative defekter (type II). De kvalitative defekter grupperes yderligere i forhold til, om varianten påvirker antitrombins heparinbindende kapacitet ('heparin binding site'; HBS), det aktive område ('reactive site'; RS), eller har pleiotropiske effekter (PE). Studier indikerer, at varianter i antitrombins heparinbindende domæne generelt medfører mindre risiko for trombose end varianter i antitrombins aktive område<sup>3,4</sup>.

Prævalensen af medfødt antitrombinmangel er anslået til 0,02-0,17% i den generelle befolkning og 1-5% hos personer med venøs tromboembolisk sygdom.

## Måling af antitrombin

Principielt kan man bestemme antitrombin aktivitet eller mængde. Ratioen (=aktivitet/mængde) kan bruges til at skelne mellem kvantitative og kvalitative defekter<sup>1</sup>, men mange laboratorier bestemmer ikke længere antitrombin mængde (=antigen).

De funktionelle metoder kvantificerer aktiviteten af antitrombin enten ved hjælp af et koagulationsfaktor IIa eller Xa-baseret assay, som bestemmer antitrombins evne til at hæmme den respektive koagulationsfaktor. Ved begge analysemetoder inkuberes plasma fra patienten med heparin, hvilket vil aktivere endogent antitrombin. Der tilsættes desuden et overskud af enten koagulationsfaktor IIa eller Xa, som vil blive inaktiveret af antitrombin-heparin-komplekset. Den overskydende mængde af koagulationsfaktor IIa eller Xa bestemmes ved at tilsætte et kromogent substrat, der spaltes af koagulationsfaktor IIa eller Xa til et substrat, der kan bestemmes fotometrisk:

*Antitrombin (patientprøve) + heparin → [Antitrombin-heparin]*

*[Antitrombin-heparin] + koagulationsfaktor IIa/Xa (overskud) → [Antitrombin-heparin-koagulationsfaktor IIa/Xa] + koagulationsfaktor IIa/Xa (rest)*

*Koagulationsfaktor IIa/Xa (rest) + kromogent substrat → peptid + kromogent produkt*

## Årsager til forskelle mellem analysemetoder

Der er flere aspekter ved metoderne, der kan påvirke analyseresultatet. En central forskel er typen af test (koagulationsfaktor IIa vs Xa), oprindelsen af det anvendte koagulationsfaktor IIa (trombin) (bovint vs humant), samt inkubationstiden med heparin. Alle de nævnte variable har betydning for testens sensitivitet og specificitet. Desuden kan koncentrationerne af reagenser i de forskellige assays (som ikke er tilgængelige fra producenten) i kombination med præinkubationstiden have betydning for evnen til at påvise antitrombindefekter.

### Heparin inkubationstid

For at kunne detektere varianter i antitrombins heparinbindende domæne, anbefales det at benytte en kort inkubationstid med heparin (=30 sekunder) eller reagens, der er vist at detektere HBS varianter ved længere inkubationstid<sup>1</sup>. Ved længere inkubationstid med heparin, så vil heparin ofte aktivere antitrombin på trods af varianter i det heparinbindende domæne.

Koncentrationerne af reagenser i de forskellige assays (som ikke er tilgængelige fra producenten) i kombination med præinkubationstiden kan have betydning for evnen til at påvise antitrombindefekter.

### Type af assay

Der er ingen specifik anbefaling ved valget mellem koagulationsfaktor II<sub>a</sub> eller X<sub>a</sub>-baserede assay. Dog skal der være stor opmærksomhed på referenceområdet, hvis der anvendes humant trombin, da humant trombin hæmmes af endogent heparin-cofaktor II, hvilket vil overestimere antitrombin aktiviteten. Der findes varianter i det aktive område, der i højere grad påvirker hæmningen af enten koagulationsfaktor II<sub>a</sub> eller X<sub>a</sub>, hvilke naturligvis bedst vil blive identificeret med det respektive assay. Tabel 2 viser hyppighed af varianter i *SERPINC1*, der ikke detekteres med alle funktionelle antitrombin assays.

### Direkte oral antikoagulantia (DOAK)

Direkte orale II<sub>a</sub>-hæmmer kan medføre falsk forhøjet plasma antitrombin aktivitet, når koagulationsfaktorer II<sub>a</sub>-baserede metoder anvendes. Parallelt hermed kan direkte orale X<sub>a</sub>-hæmmere medføre falsk forhøjet plasma antitrombin aktivitet, når koagulationsfaktor X<sub>a</sub>-baserede metoder anvendes. Derfor kan regionale forskelle i lægemiddelforbrug være medvirkende til valg af metode.

Direkte orale II<sub>a</sub>-hæmmer kan medføre falsk forhøjet plasma antitrombin aktivitet, når koagulationsfaktorer II<sub>a</sub>-baserede metoder anvendes.

### Genetisk undersøgelse af SERPINC1

Flere laboratorier tilbyder sekventering af *SERPINC1*, men der mangler endnu konsensus om, hvornår *SERPINC1* bør sekventeres. Erhvervede årsager til antitrombinmangel skal naturligvis initialt udelukkes, men ved vedvarende tvivl om erhvervet eller medfødt antitrombinmangel kan *SERPINC1* sekventering komme på tale. Man skal naturligvis sikre, at analysen har en behandlingsmæssig konsekvens for patienten eller for familieudredning. Studier indikerer, at varianter i heparinbindingsdomænet har mindre tromboserisiko end varianter i det aktive område<sup>3,4</sup>. DSTHs Trombofiliretningslinje (2020) grupperer heparinbindingsdefekter i antitrombin som intermedieær risiko for venøs tromboemboli modsat tab af funktion som klassificeres høj risiko. Hvis denne diskriminering er afgørende for behandlingsvalg, bør patienten få sekventeret *SERPINC1*, da vi ved at bestemme antitrombin aktiviteten alene ikke kan

lave denne diskrimination. Her vil antitrombin aktiviteten være påvirket af heparin-inkubationstid, type af metode og anvendt koagulationsfaktor. Figur 1 illustrerer effekten af heparininkubationstid og valg af koagulationsfaktor ved analyse af antitrombin aktivitet, når der findes varianter i det heparinbindende eller aktive domæne.

Antitrombin varianter i den såkaldte hængselsregion har øget risiko for at danne latent antitrombin (=inaktivt antitrombin) under særlige belastninger, herunder feber. Sådanne patienter vil kun have nedsat antitrombin aktivitet under disse belastninger, og det er derfor vanskeligt at påvise. I sådanne situationer kan der være indikation for genetisk analyse trods normal antitrombin aktivitet<sup>9</sup>.

### Konklusion og perspektiver

Antitrombin er kroppens vigtigste antikoagulerende protein, og arvelig mangel på samme er forbundet med markant øget risiko for venøs tromboembolisk sygdom. Derfor er identifikation af antitrombinmangel en central del af den biokemiske trombofiliudredning. Da én aktivitetsanalyse ikke kan identificere alle defekter i antitrombin, så vil vi uundgåeligt overse antitrombinmangel ved den aktuelle anbefalede trombofiliudredning. Vi har dog endnu ikke klarlagt, hvor hyppigt det vil ske. Indlæggets ene forfatter (SRK) har i årevis agiteret for at bruge to funktionelle assays ved trombofiliudredning<sup>10</sup> og indført dette på de biokemiske afdelinger i Odense og Aalborg. Hvis man befinder sig andet steds, så kan man vælge at supplere med en anden antitrombin aktivitetsmetode ved uforklaret trombosetendens hos en trombofiliudredt patient. Når antitrombinmangel er identificeret, så kommer spørgsmålet, om vi skal identificere årsagen til antitrombinmangel ved sekventering af *SERPINC1*. Vi mangler studier til at belyse tromboserisiko ved forskellige type defekter, selv om der findes en vis viden i litteraturen, og ligeledes hvordan patienter med defekter responderer på antikoagulant behandling med hepariner.

Når antitrombinmangel er identificeret, så kommer spørgsmålet, om vi skal identificere årsagen til antitrombinmangel ved sekventering af *SERPINC1*.

TABEL 2

### Frekvens af genetiske varianter i SERPINC1 som er vist at interferere med funktionelle antitrombin assays

SERPINC1 variant	Forventet antal bærere i den danske befolkning per 1.000.000*	Reference
p.Pro73Leu	2172	5
p.Asn77His	<2	5
p.Arg79Cys	44	5
p.Arg79His	569	5
p.Leu131Phe	29	5
p.Gln150Pro	41	5
p.Arg161Gln	37	6
p.Asn224His	<2	7
p.Glu227Lys	25	7
p.Gly392Asp	<2	8
p.Ala416Ser	3604	6
p.Gly424Asp	<2	1
p.Arg425His	<2	6
p.Ser426Leu	<2	6
<b>Total</b>	<b>~6521</b>	

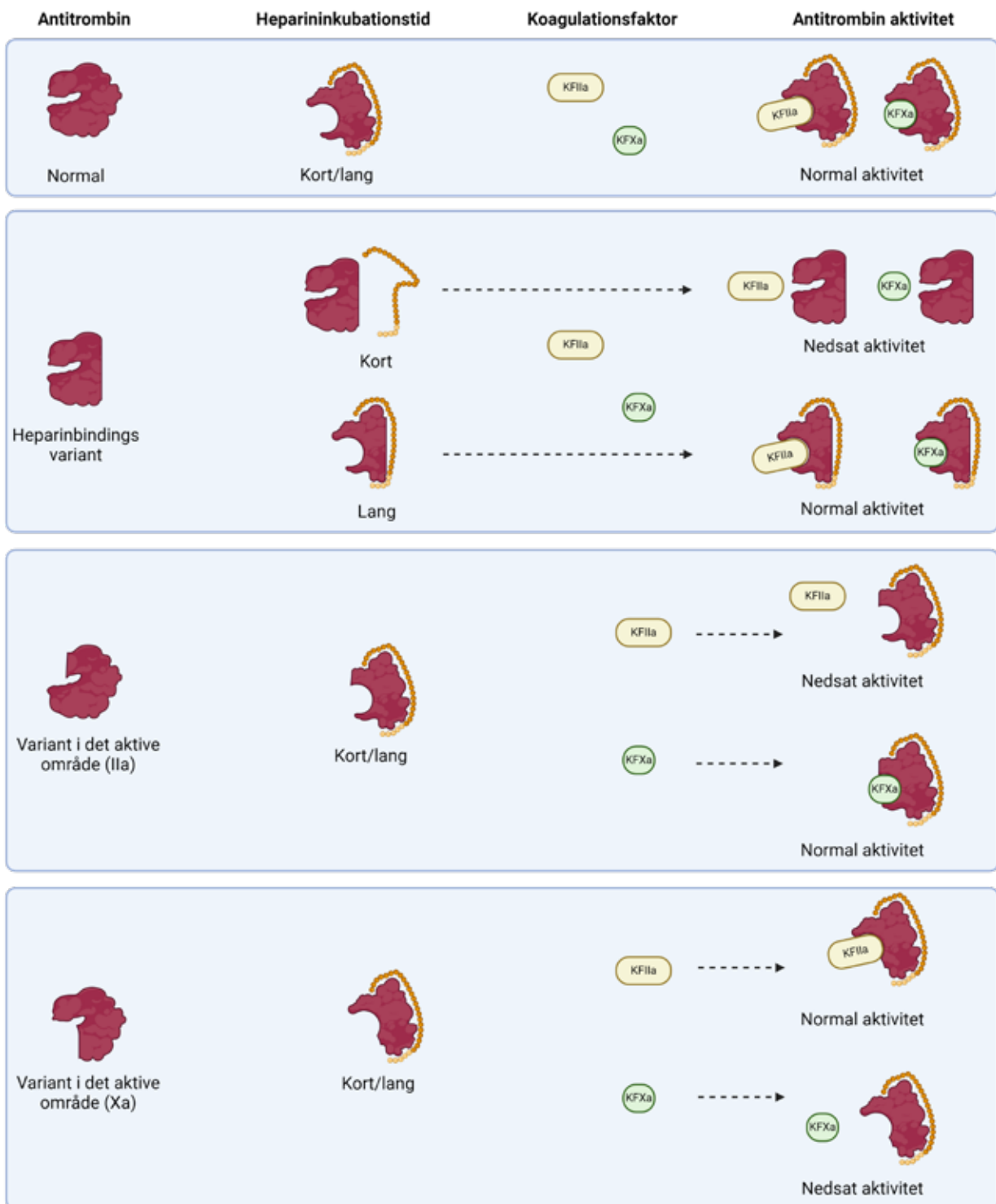
\*Estimerer er baseret på allelfrekvenser i ikke-finske europæere [kilde: gnomad.org].

### Litteraturliste

- Van Cott EM, Orlando C, Moore GW, et al. Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency; Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020;18(1):17-22. doi:10.1111/jth.14648
- The Human Genetic Mutation Database (HGMD). Accessed September 6, 2022. <https://my.qiagen.digitalinsights.com/bbp/view/hgmd/pro/gene.php?gene=SERPINC1>
- Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Picard V, Horellou MH, Thrombophilia G study group on G. Thrombotic risk according to SERPINC1 genotype in a large cohort of subjects with antithrombin inherited deficiency. *Thromb Haemost.* 2017;117(06):1040-1051. doi:10.1160/TH16-08-0635
- Kumar R, Bakeer N, Dawson J, et al. Impact of SERPINC1 mutation on thrombotic phenotype in children with congenital antithrombin deficiency-first analysis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis pediatric antithrombin deficiency database and biorepository. *J Thromb Haemost JTH.* 2023;21(5):1248-1257. doi:10.1016/j.jth.2023.01.037
- Orlando C, Heylen O, Lissens W, Jochmans K. Antithrombin heparin binding site deficiency: A challenging diagnosis of a not so benign thrombophilia. *Thromb Res.* 2015;135(6):1179-1185. doi:10.1016/j.thromres.2015.03.013
- Cooper PC, Coath F, Daly ME, Makris M. The phenotypic and genetic assessment of antithrombin deficiency. *Int J Lab Hematol.* 2011;33(3):227-237. doi:10.1111/j.1751-553X.2011.01307.x
- de la Morena-Barrio ME, Suchon P, Jacobsen EM, et al. Two SERPINC1 variants affecting N-glycosylation of Asn224 cause severe thrombophilia not detected by functional assays. *Blood.* 2022;140(2):140-151. doi:10.1182/blood.2021014708
- Ungerstedt JS, Schulman S, Egberg N, Antovic J, Blombäck N. Discrepancy between antithrombin activity methods revealed in Antithrombin Stockholm: do factor Xa-based methods overestimate antithrombin activity in some patients? *Blood.* 2002;99(6):2271-2272. doi:10.1182/blood-2001-11-0047
- Beauchamp NJ, Pike RN, Daly M, et al. Antithrombins Wibble and Wobble (T85M/K): archetypal conformational diseases with in vivo latent-transition, thrombosis, and heparin activation. *Blood.* 1998;92(8):2696-2706.
- Kristensen SR, Rasmussen B, Pedersen S, Bathum L. Detecting antithrombin deficiency may be a difficult task - more than one test is necessary. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):617-618. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02395.x

FIGUR 1

Illustration af effekten af heparininkubationstid og valg af koagulationsfaktor ved analyse af antitrombin aktivitet, når der findes varianter i det heparinbindende eller aktive område.



Forkortelser: KF, koagulationsfaktor.

# Behandling af blødningskomplikationer ved trombolysebehandling

■ Af: **Ida T. Norup & Claus Z. Simonsen**, Neurologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital

**I 2004 blev trombolyse indført i Danmark til akut revaskulariserende behandling ved iskæmisk stroke. I 2023 modtog 1632 danske patienter behandling med trombolyse<sup>1</sup>. Når behandlingen administreres indenfor et tidsvindue på 4,5 time efter symptomdebut, er det en veldokumentet og effektiv behandling – både til at reducere mortalitet<sup>2</sup> og til at bedre funktionsniveau<sup>3</sup>.**

Grundet den systemiske fibrinolytiske effekt er en alvorlig komplikation til trombolysebehandlingens selvsagt blødnings-tendens. Og den mest frygtede komplikation er intracerebral hæmragi (ICH). Blødninger i hjernen efter trombolysebehandling graderes klassisk efter ECASS-klassifikationen (tabel 1). I 2023 blev der i Danmark i alt registreret 91 personer med lokal blødning efter trombolysebehandling, hvoraf 15, blev graderet i henhold til nedenstående som et parenkymatøst hæmatom (PH) af grad 2<sup>4</sup>.

I litteraturen er der manglende konsensus omkring definitionen af symptomgivende ICH (sICH). Forskellige definitioner gør det udfordrende at sammenligne resultater på tværs af studier, hvilket igen besværliggør vurderingen af den reelle effekt af en iværksat medicinsk behandling. Nogle studier klassificerer enhver ny blødning som sICH, uden at tage hensyn til patientens kliniske tilstand. Andre, herunder det første positive trombolystudie, definerer sICH som enhver hæmragisk transformation, der opstår sammenfaldende med enhver neurologisk forværring. Endelig definerer nogle kun en blødning som værende en sICH, hvis den opfylder kriterierne for en PH2-blødning og samtidig ledsages af en stigning på NIHSS-scoren på 4 point eller mere - eller resulterer i død (NIHSS er et klinisk scoringssystem, der bruges til at vurdere graden af neurologiske udfald). Denne variation i definitioner resulterer i forskelle af incidens- og mortalitets-rater for sICH på tværs af forskellige studier.

Tilstedeværelsen af en asymptomatisk ICH er påvist at være relateret til dårligere funktionelt outcome, men har ikke betydning for mortaliteten<sup>5</sup>. Blødninger, der klassificeres som PH-2 er stærkt associeret til dårligere prognose<sup>6</sup>.

Identifikation af trombolyssekandidater i øget risiko for blødningskomplikationer er afgørende for den kliniske beslutningstagen. Hertil er der udarbejdet flere skalaer, hvor risikostratificeringen beror på forskellige parametre. I alle disse indgår sværhedsgraden af det neurologiske udfald vurderet på NIHSS-scoren. Alder og plasma-glukose indgår i fem ud af de seks skalaer, mens andre parametre som infarkt-udseende på skanningen, behandling med pladehæmmende medicin, blodtryk, tid fra symptomdebut til behandling, vægt m.fl. indgår i nogle, men ikke alle skalaer (tabel 2). Bemærkelsesværdigt er det, at tidligere stroke, herunder intracerebral blødning ikke medregnes i nogle af skalaerne. Kort sagt er de patienter med den største risiko for blødning efter trombolyse dem med svære udfald, høj alder og højt blodsukker.

En metaanalyse fra 2022 viser en signifikant association mellem fibrinogendepletering (< 200 mg/dl) og øget risiko for sICH efter trombolysebehandling<sup>7</sup>.

Ingen studier har dog påvist en behandlingseffekt ved indgift af medicin, der øger fibrinogen, som eksempelvis fibrinogenkoncentrat, frisk frosset plasma eller kryopræcipitat, til at forebyggelse af sICH efter trombolyse, såfremt der er målt lave værdier af fibrinogen forud af behandlingen. Aktuelt måles fibrinogen ikke rutinemæssigt i blodprøverne ved modtagelse af trombolyssekandidater. Men den måles, hvis patienten efter behandlingen får sICH.

Incensraten for sICH hos trombolysebehandlede patienter er varierende studierne imellem, men ligger omkring 1-2% - i nogle studier ligger den lidt højere. Forskelle i de kriterier,

TABEL 1

Klassifikation	Beskrivelse
NINDS-klassifikation	<p><b>Hæmoragisk cerebral infarkt:</b> Akut infarkt på CT med punktata eller varierende hypodensitet/hyperdensitet med en utydelig grænse inden for det vaskulære territorie, sammen med akutte neurologiske tegn og symptomer.</p> <p><b>Intracerebral hæmatom:</b> Homogen, hyperdens læsion med en skarp grænse på CT, muligvis med ødem eller let masseeffekt, placeret inden for eller uden for det vaskulære territorie for det iskæmiske infarkt. Intracerebrale hæmatomer kan også involvere ventriklerne.</p>
ECASS-klassifikation	<p><b>HI-1:</b> Hæmoragisk infarkt type 1 med små blødninger langs infarktets kanter.</p> <p><b>HI-2:</b> Hæmoragisk infarkt type 2 med sammenflydende blødninger inden for det infarkterede territorie, uden masseeffekt.</p> <p><b>PH-1:</b> Parenkymatøs hæmatom type 1, der påvirker mindre end 30% af det infarkterede territorie, med let masseeffekt.</p> <p><b>PH-2:</b> Parenkymatøs hæmatom type 2, hæmatom der påvirker mere end 30% af det infarkterede territorie med betydelig masseeffekt, eller enhver hæmoragisk læsion uden for det infarkterede territorie.</p>

TABEL 2

Kriterium	MMS (NINDS sICH)	HAT (NINDS sICH)	SEDAN (ECASS-II sICH)	GRASPS (NINDS sICH)	SITS (SITS sICH)	SPAN-100 (NINDS sICH)
Alder	X		X	X	X	X
NIHSS	X	X	X	X	X	X
Glukose	X	X	X	X	X	
Trombocytal	X					
Infarkt-udseende		X	X			
Blodtryk					X	X
Etnicitet					X	
Køn					X	
Pladehæmmende behandling						X
Vægt						X
Debuttid til behandlings-start						X

der anvendes til at definere sICH, forklarer sandsynligvis en stor del af variationen i de rapporterede blødningsrater på tværs af de forskellige forsøg.

Mortalitetsraten er høj på omkring 50%<sup>8</sup>, hvilket gør det ønskeligt at administrere en behandling for at revertere koagulopationen, inden hæmatomet når at ekspandere.

Der er på nuværende tidspunkt ingen evidensbaseret behandling til patienter med sICH efter trombolyse. De aktuelle behandlingsstrategier er baseret på få artikler med et begrænset antal patienter, case-rapporter samt ekspertvurderinger. Studier, der undersøger effekten af pro-koagulerende behandlinger som frisk frosset plasma, kryopræcipitat, tranexamsyre, trombocytter og aminocapric acid, har ikke vist nogen signifikant effekt på hverken mortalitet eller hæmatom-ekspansion. Der er ej heller tilstrækkelig evidens til at anbefale specifikke antifibrinolytiske midler eller dosis af disse<sup>9,10,11</sup>.

Et af studierne rejser spørgsmålet om, hvorvidt udviklingen af sICH opdages for sent i forløbet, og om dette kan være årsagen til, at den medicinske behandling ikke har den ønskede effekt på hæmatom-ekspansion og mortalitet.

På grund af den høje mortalitet og det hyppigt hurtigt progredierende forløb ved sICH, forsøger man ofte at behandle med medicinsk behandling, som teoretisk forventes at have effekt, den manglende evidens til trods. Behandlingsstrategi ved sICH fremgår af [tabel 3](#).

Tranexamsyre er et syntetisk derivat af aminosyren lysin, som kompetitivt hæmmer aktivering af plasminogen, hvorved plasminmedieret nedbrydning af fibrin nedsættes/forsinkes.

Der er sparsom evidens for effekten af tranexamsyre, men nogle studier har vist, at det reducerer blødning, transfusionsbehov og mortalitet ved traumer samt ved en række kirurgiske indgreb<sup>12, 13, 14,15</sup>.

Når det kommer til evidens specifik for anvendelse af tranexamsyre til at kontrollere ICH efter trombolysebehandling for iskæmisk stroke, er der ingen dokumenteret effekt.

RiaSTAP<sup>®</sup> er et plasmabaseret fibrinogenkoncentrat. Fibrinogen er essentielt for blodkoagulationen. Når det findes i blodet sammen med trombin, aktiveret koagulationsfaktor XIII og calciumioner, konverteres det til et stabilt og elastisk tredimensionel hæmostatisk fibrinkoagel.

Kryopræcipitat indeholder koagulationsfaktorer primært fibrinogen, faktor VIII, faktor XIII, von Willebrand-faktor og fibronectin udvundet fra frisk frosset plasma ([se figur 1](#)).

## Konklusion

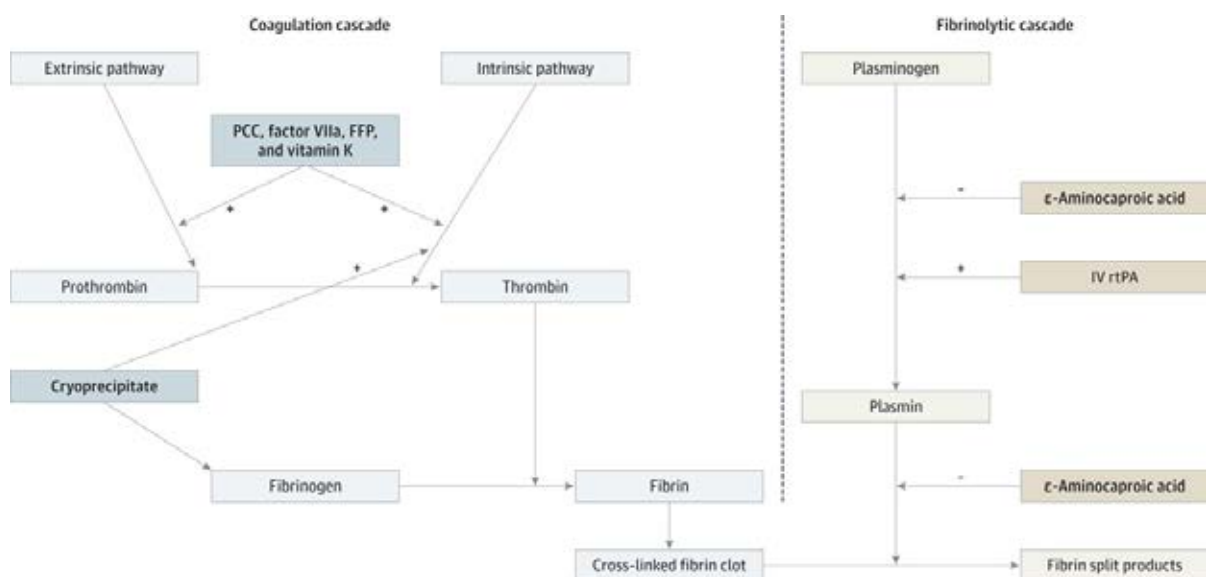
Trombolysebehandling ved iskæmisk stroke er en effektiv behandling, der mindsker følger efter blodprop. Men 1-2% af patienterne får desværre en intracerebral blødning som bivirkning til behandlingen, og af dem vil ca. halvdelen dø som følge af denne blødning. Der findes ingen evidensbaseret behandling, men på baggrund af den høje risiko for forværring af neurologiske følger og død, er man blevet enige om en fornuftig medicinsk behandling, der bygger på at tilføre patienter fibrinogen, der er blevet forbrugt ved trombolysebehandlingen.

## Litteraturliste

1. Årsrapport Stoke 2023. [https://www.sundhed.dk/content/cms/69/4669\\_danstroke\\_aarsrapport-2023\\_offentliggjort-version\\_250624.pdf](https://www.sundhed.dk/content/cms/69/4669_danstroke_aarsrapport-2023_offentliggjort-version_250624.pdf)
2. Schmitz ML, et al. Acute ischemic stroke and long-term outcome after thrombolysis: nationwide propensity score-matched follow-up study. *Stroke*, 2014. 45(10): p3070-3072.
3. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 2014 Nov 29;384(9958):1929-35.
4. Årsrapport Stoke 2023. [https://www.sundhed.dk/content/cms/69/4669\\_danstroke\\_aarsrapport-2023\\_offentliggjort-version\\_250624.pdf](https://www.sundhed.dk/content/cms/69/4669_danstroke_aarsrapport-2023_offentliggjort-version_250624.pdf)
5. He J, Fu F, Zhang W, Zhan Z, Cheng Z. Prognostic significance of the clinical and radiological haemorrhagic transformation subtypes in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2022 Nov;29(11):3449-3459. doi: 10.1111/ene.15482. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35789517.
6. He J, Fu F, Zhang W, Zhan Z, Cheng Z. Prognostic significance of the clinical and radiological haemorrhagic transformation subtypes in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2022 Nov;29(11):3449-3459. doi: 10.1111/ene.15482. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35789517.
7. Romoli M, Giannandrea D, Zini A. Fibrinogen depletion and intracerebral hemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2022 Feb;43(2):1127-1134. doi: 10.1007/s10072-021-05441-6. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34212264.
8. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, et al. Treatment and Outcome of Thrombolysis-Related Hemorrhage: A Multicenter Retrospective Study. *JAMA Neurol*. 2015;72(12):1451-1457. doi:10.1001/jamaneurol.2015.2371
9. Goldstein JN, Marrero M, Masrur S, Pervez M, Barrocas AM, Abdullah A, Oleinik A, Rosand J, Smith EE, Dzik WH, Schwamm LH. Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol*. 2010 Aug;67(8):965-9. doi: 10.1001/archneurol.2010.175. PMID: 20697046; PMCID: PMC3690951.
10. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, et al. Treatment and Outcome of Thrombolysis-Related Hemorrhage: A Multicenter Retrospective Study. *JAMA Neurol*. 2015;72(12):1451-1457. doi:10.1001/jamaneurol.2015.2371
11. French KF, White J, Hoesch RE. Treatment of intracerebral hemorrhage with tranexamic acid after thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Neurocrit Care*. 2012 Aug;17(1):107-11. doi: 10.1007/s12028-012-9681-5. PMID: 22311234.
12. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011:CD001886.
13. Heyns M, Knight P, Steve AK, et al. A Single Preoperative Dose of Tranexamic Acid Reduces Perioperative Blood Loss: A Meta-analysis. *Annals of Surgery* 2021;273:75-81.
14. [prab\\_final\\_2023.pdf \(dsth.dk\)](#).
15. Taeuber I, Weibel S, Herrmann E, et al. Association of Intravenous Tranexamic Acid With Thromboembolic Events and Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Surg* 2021;156:e210884.

**TABEL 3**
**Behandlingsstrategi af sICH 0-24 timer efter trombolysebehandling jf. NNBV**

Behandlingsstrategi ved sICH	Handling
1. Stop Actilyse infusion	Stop eventuel igangværende Actilyse infusion.
2. Akut CT-C	Udfør akut CT-C for at verificere ICH.
3. Tranexamsyre	Giv Tranexamsyre 1 g over 10 min + 1 g efter 8 timer.
4. Bestil blodprøver	Bestil akutte målinger af APTT, INR, trombocytter og fibrinogen.
5. Fibrinogenkoncentrat/Kryopræcipitat	Giv fibrinogenkoncentrat (RiaSTAP) 2 g eller kryopræcipitat 10 mg/kg over 10-30 min (blodprøvesvar afventes ikke).
6. Opfølgende blodprøver	Bestil blodprøver: APTT, INR, trombocytter og fibrinogen til 1 time efter fibrinogenkoncentrat/infusion af kryopræcipitat.
7. Supplerende fibrinogenbehandling	Ved fibrinogen <5 µmol/L suppleres med yderligere fibrinogenkoncentrat eller kryopræcipitat efter aftale med lokal koagulations-/hæmostaseekspert.
8. Mistanke om fortsat blødning	Ved mistanke om fortsat blødning kan APTT, INR, trombocytter og fibrinogen gentages.
9. Yderligere antifibrinolytisk behandling	Eventuel yderligere antifibrinolytisk behandling foretages i samarbejde med lokal koagulations-/hæmostaseekspert.

**FIGUR 1**


# Vena Cava Filter til behandling af patienter med venøs tromboemboli

■ Af: **Åsa Niclasen<sup>1</sup>, Kiri Espersen Binou<sup>2</sup>, & Nikolaj Eldrup<sup>3</sup>**

1. Karkirurgisk klinik, Rigshospitalet

2. Hoveduddannelseslæge, Karkirurgisk klinik, Rigshospitalet

3. Karkirurgisk klinik, Rigshospitalet

## Baggrund

Den største mortalitets- og morbiditetsrisiko forbundet med dyb venetrombose (DVT) og generelt venøs tromboemboli (VTE) er lungeemboli (LE). Ved stor trombemængde eller trombe strækkende op over ligamentum inguinale, stiger risikoen for at trombemassen progredierer og sender venøse tromboembolier af sted mod lungerne. Opstart af korrekt antitrombotisk behandling nedsætter risikoen for lungeembolier og desuden senere posttrombotisk syndrom i benene. Grundet frygten for LE hos patienter hvor antikoagulation findes kontraindiceret, udvikledes vena cava filteret (VCF) i forsøg på at mindske risikoen for LE og dermed mindske mortalitets- og morbiditetsrisikoen. Cavafilteret er dog ikke risikofrit, pga cava trombose, hvorfor dets brug i dag fortsat skal være begrænset (1, 2).

## Udvikling

Vena cava filteret blev første gang taget i brug i begyndelsen af 1970'erne og er siden blevet mere og mere udbredt, særligt i udlandet. Pointen med filteret er, at tromboembolier fra de dybe vener bliver fanget i det koniske filter og dermed bliver risikoen for store fatale LE nedsat, uden at påvirke det normale flow i vena cava. VCF anlægges og retraheres typisk via vena femoralis eller vena jugularis og anlægges primært i inferiore vena cava.

I 00'erne blev de midlertidige VCF godkendt af Food and Drug Administration (FDA) til permanent brug. Flirterne var udviklet til at blive fjernet igen efter indikationen for profylaktisk behandling af LE frafaldet, men trods dette lod

man dem ligge permanent. Denne godkendelse medførte en eksponentiel vækst i anvendelsen af filtrene. Den videre udvikling af disse filtre, fik sandsynligvis brugen til at stige yderligere, selvom der ikke fandtes en reel sammenhæng mellem anlæggelse af VCF og nedsat mortalitetsrisiko (8).

De senere år er brugen af VCF faldet markant, da der bl.a. af FDA i 2010 blev sat spørgsmålstejn ved de mulige komplikationer ved brugen af filtrene, særlig risikoen for cava trombose. Herefter opdaterede man guidelines til at filtrene skulle fjernes hurtigst muligt efter anlæggelse (9).

**Opstart af korrekt  
antitrombotisk behandling  
nedsætter risikoen for  
lungeembolier og desuden  
senere posttrombotisk  
syndrom i benene.**

**De senere år er brugen af VCF faldet markant, da der bl.a. af FDA i 2010 blev sat spørgsmålstegn ved de mulige komplikationer ved brugen af filtrene, særlig risikoen for cava trombose. Herefter opdaterede man guidelines til at filtrene skulle fjernes hurtigst muligt efter anlæggelse.**

## Komplikationer

Udover standard peroperative risici i form af blødning, infektion, smerter eller skade på omkringliggende strukturer, er der efter VCF-anlæggelse risiko for migration af filteret/embolisering af filteret til f.eks. lungerne, som vil kræve yderligere procedure mhp fjernelse. Der er også risiko for karlæsioner og fuldstændig trombosering af filteret, hvor sidste nævnte er den hyppigste komplikation. Derudover vil der ved især permanente filtre være risiko for at det eroderer karvæggen og penetrerer gennem vena cava og over i omkringliggende strukturer, som f.eks. tarmen. Filteret i sig selv udgør også en risiko for trombose og dermed central dyb venøs trombose, ofte med progression ned i begge underekstremiteter (6). De fleste studier beskriver, at hyppigheden af komplikationerne stiger ved permanente filtre, men også at forekomsten heraf er betydeligt reduceret, hvis midlertidige filtre anlægges. (6). Det større fokus på komplikationer i forbindelse med anvendelse af VCF, har bidraget bl.a. til et mere restriktivt brug og en mere tilbageholdende tilgang til VCF i diverse videnskabelige selskabers guidelines (7, 8).

**Ifølge European Society of Vascular Surgery anbefales ikke anvendelse af VCF hos patienter i antikoagulerende behandling.**

## Guidelines

Ifølge European Society of Vascular Surgery (ESVS), som er de guidelines vi bruger i Danmark, anbefales ikke anvendelse af VCF hos patienter i antikoagulerende behandling. Der anbefales i særlige tilfælde anvendelse af VCF hos patienter, der har kontraindikationer for AK-behandling, men kun midlertidigt (1).

Formålet med VCF er, at dette skal bruges midlertidigt profylaktisk mod LE, dog er det ikke yderligere beskrevet i guidelines om hvor længe et filter må eller bære være anlagt. De europæiske guidelines er baseret på to store studier PREPIC og filter-PEVI studiet. PREPIC studiet (3) er et randomiseret case kontrol studie inkluderende 400 patienter med proksimal dyb venetrombose med eller uden lungeemboli ved studiets start. Studiet forløb over 8 år og det primære outcome var, hvorvidt patienterne fik LE. Case-gruppen bestod af 193 cases der fik implanteret VCF hvoraf 160 af dem fik filteret fjernet igen. Kontrolgruppen bestod af 199 patienter, hvoraf 6 ender med at få implanteret VCF alligevel grundet kontraindikation for blodfortyndende behandling. Studiet viste, at der var en reduceret risiko for tilbagevendende LE ved anvendelse af VCF (kumulativ rate på 6,2% imod 15,1% i hhv. filter/ nofilter grupperne, HR 0,37, 95% CI 0,17 til 0,79, P=0.008), dog var der også en øget risiko for tilbagevendende DVT (kumulativ rate på hhv. 35,7% imod 27,5% i filter / no filter grupperne, HR 1.52, 95% CI 1.02 til 2.27, P=0.042) og ingen forskel i mortalitet eller morbiditet mellem grupperne (HR 0,97, 95% CI 0.74 til 1.28, P=0.83). Således blev det konkluderet, at VCF ikke kan anbefales til systematisk brug ved behandling for venøs tromboemboli. Disse fund blev understøttet af FILTER-PEVI studiet (4), der fandt samme tendens med mindsket risiko for LE, men ingen ændring i mortalitet eller morbiditet. Dog anbefalede studiet, at VCF kan anvendes ved patienter, hvor AK-behandling er kontraindiceret. (1, 3, 4).

Andre internationale guidelines, bl.a. Society of Interventional Radiology (SIR), European Society of Cardiology (ESC) og National Institute for Health and Care Excellence (NICE) beskriver ligeledes, at der udelukkende findes indikation for anlæggelse af VCF, hvis der er kontraindikation for blodfortyndende behandling. Alle anbefalingerne er dog begrænsede af manglende evidens, da der på trods af mangeårig brug fortsat ikke er lavet større randomiserede studier på området. (2, 7).

**Andre internationale guidelines beskriver, at der udelukkende findes indikation for anlæggelse af VCF, hvis der er kontraindikation for blodfortyndende behandling.**

I Danmark findes der to centre, der står for den endovaskulære behandling af trombose i de dybe vener; Karkirurgisk Afdeling på Kolding sygehus samt Karkirurgisk klinik på Rigshospitalet. På Rigshospitalet foregår behandlingen i samarbejde med interventionsradiologerne. Behandlingen tager udgangspunkt i ESVS guidelines og vena cava filter bruges som udgangspunkt kun peroperativt ved trombekтоми af centrale vener, vena iliaca og vena cava inferior involvering og fjernes igen under samme procedure. Hvis der anlægges midlertidigt filter, som ikke fjernes peroperativt, foretages kontrol CT-skanning to måneder efter mhp fjernelse af filter inden tre måneder postoperativt. (Kilde: Søren Herwagen, Overlæge, Radiologisk Afdeling Rigshospitalet).

## Nyeste litteratur

I 2023 udkom et større systematisk review med gennemgang af litteraturen de sidste 20 år. Fokus i artiklen var komplikationer ved anlæggelse af VCF og inkluderede 117 artikler. Her konkluderes, at anlæggelse af VCF kan beskytte imod LE med minimal komplikationsrisiko, hvis behandlingsvinduet er passende. Komplikationsrisikoen øges jo længere filteret forbliver liggende, og risikoen for komplikationer ved fjernelse opvejer risikoen for permanent anlæggelse. Der vurderes fortsat at være mangelfulde data omkring, hvor længe VCF må forblive liggende, samt

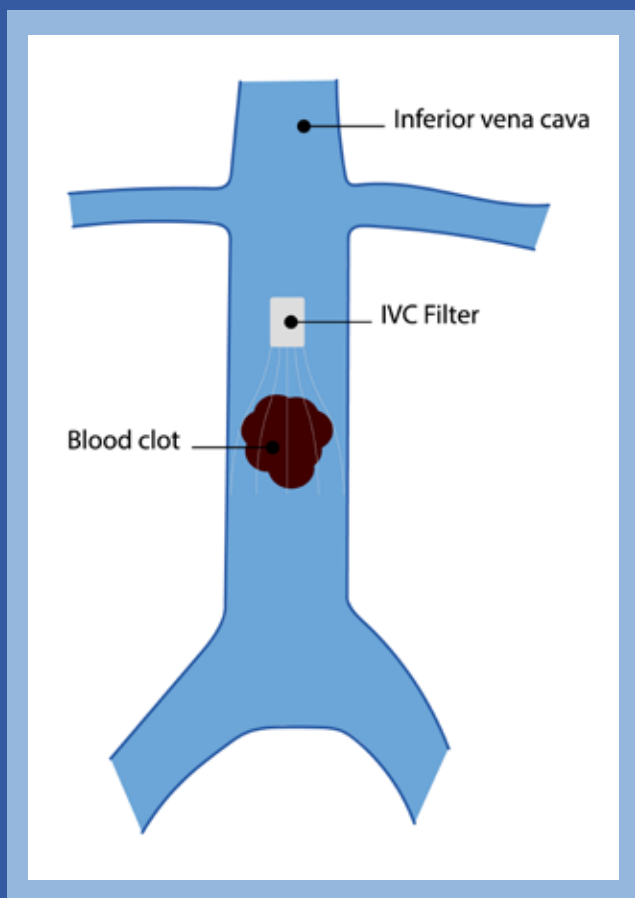
manglende konsensus mellem de gældende guidelines mhp. indikationer for og varighed af behandlingen. Som PREPIC studiet tidligere konkluderede, påpeger artiklen også at fordelene ved anlæggelse af VCF mindskes ved samtidig anvendelse af AK-behandling. Efterfølgende fjernelse af VCF er vurderet gavnligt for at reducere filter-relaterede komplikationer, særlig cava trombose, som vil mindske patientens risiko for mortalitet og morbiditet (5).

I en større statusartikel fra 2024, fandt de at der fortsat ikke er nogen gevinst ved brugen af VCF, når der ellers er indikation for blodfortyndende behandling. De konkluderer derfor endnu engang med den da tilgængelige forskning, at der kun findes indikation for VCF ved kontraindikation for blodfortyndende og særlig øget risiko for lungeemboli. Desuden anbefaler de, at behandling med VCF foregår på store centre med multidisciplinære teams bestående af bl.a. ekspert i hæmostase og trombose, interventionsradiolog og karkirurg, for optimal planlægning af anvendelse, opfølgning og filter-retrieval. Grundet den nuværende udvikling med absorberbare filtre, er der også vurderet, at det indenfor nærmeste fremtid bliver nødvendigt at gennemgå indikationerne for filter anvendelse, og at gentagelse af randomiserede studier er nødvendige for at vise, om der er gevinst ved brug af resorberbare VCF (7).

**I 2023 udkom et større systematisk review med gennemgang af litteraturen de sidste 20 år.**

## Konklusion

Indikationen for anlæggelse af vena cava filter er udelukkende i situationer, hvor blodfortyndende behandling findes absolut kontraindiceret og risikoen for lungeemboli vurderes uacceptabel høj. Det skal retfærdiggøre den betydeligt øgede risiko for cava trombose og dyb venøs trombose. Både de karkirurgiske, radiologiske og kardiologiske guidelines i Danmark og Europa er enige om indikationen for anlæggelse, men der er fortsat ingen konsensus mellem gældende guidelines mhp. hvor længe vena cava filteret må blive liggende. Der savnes fortsat yderligere undersøgelser, der reelt kan fastslå vena cava filterets plads i den profylaktiske behandling af lungeemboli.



**De karkirurgiske, radiologiske og kardiologiske guidelines i Danmark og Europa er enige om indikationen for anlæggelse, men der er fortsat ingen konsensus mellem gældende guidelines mhp. hvor længe vena cava filteret må blive liggende.**

## Referencer

- 1) Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021 Jan;61(1):9-82. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33334670.
- 2) Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guideline for Inferior Vena Cava Filters in the Treatment of Patients with Venous Thromboembolic Disease: Developed in collaboration with the American College of Cardiology, American College of Chest Physicians, American College of Surgeons Committee on Trauma, American Heart Association, Society for Vascular Surgery, and Society for Vascular Medicine. *J Vasc Interv Radiol.* 2020 Oct;31(10):1529-1544. doi: 10.1016/j.jvir.2020.06.014. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32919823.
- 3) PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation.* 2005 Jul 19;112(3):416-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512834. Epub 2005 Jul 11. PMID: 16009794.
- 4) Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Lawson D, Mazdeh S. Role of IVC filters in endovenous therapy for deep venous thrombosis: The FILTER-PEVI (filter implantation to lower thromboembolic risk in percutaneous endovenous intervention) trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012 Dec;35(6):1408-13. doi: 10.1007/s00270-012-0342-z. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22271078.
- 5) Bajda J, Park AN, Raj A, Raj R, Gorantla VR. Inferior Vena Cava Filters and Complications: A Systematic Review. *Cureus.* 2023 Jun 6;15(6):e40038. doi: 10.7759/cureus.40038. PMID: 37287823; PMCID: PMC10243179.
- 6) European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Haddad P, Peng J, Drake M, Rahimi M. Inferior Vena Cava Filters: An Overview. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2024 May 16;20(3):49-56. doi: 10.14797/mdcvj.1346. PMID: 38765211; PMCID: PMC11100533.
- 7) Benedetti R, Marino S, Tangianu F, Imberti D. Inferior Vena Cava Filters: A Clinical Review and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2024 Mar 19;13(6):1761. doi: 10.3390/jcm13061761. PMID: 38541986; PMCID: PMC10971000.
- 8) Grewal S, Lewandowski RJ, Ryu RKW, Desai KR. Inferior Vena Cava Filter Retrieval: Patient Selection, Procedural Planning, and Postprocedural Complications. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Oct;215(4):790-794. doi: 10.2214/AJR.19.22387. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32755356.
- 9) Indications for and Management of Inferior Vena Cava Filters. *Pennsylvania Patient Safety Advisory, Vol. 8, No. 1—March 2011.*

# Antifosfolipidsyndrom

■ Af: **Anders Mønsted Abildgaard**

Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

## Highlights

- Antifosfolipidsyndrom er en autoimmun sygdom karakteriseret ved tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer og ledsagende kliniske manifestationer. De kliniske manifestationer omfatter bl.a. arteriel og venøs trombose, graviditetskomplikationer og mikrovaskulær sygdom.
- Diagnosen er vanskelig, da sammenhængen mellem påviste antistoffer og kliniske manifestationer skal kvalificeres klinisk. Diagnostik og behandling er en specialistopgave.
- Behandling af trombotisk antifosfolipidsyndrom er som udgangspunkt fast vitamin K-antagonist.
- Katastrofisk antifosfolipidsyndrom er en akut, livstruende tilstand med trombose i flere organsystemer, typisk med både makro- og mikrovaskulær involvering.

i karbanen, herunder endotel og trombocytter (3, 4). De kliniske manifestationer er opdelt i 6 forskellige domæner med mere eller mindre specifikke kliniske kriterier. APS er en klinisk diagnose, men diagnostikken kompliceres af, at APA kan forekomme hos raske bloddonorer (5), og at de kliniske manifestationer ikke sjældent ses i patienter uden APA. Kunsten er derfor at sandsynliggøre, at der faktisk er tale om APS frem for ikke-relaterede kliniske og biokemiske fund, og der er til dette formål etableret nogle specifikke, internationale klassifikationskriterier, som senest er opdateret i 2023 (Tabel 1) (1). Klassifikationskriterierne er udformet som et sindrigt pointsystem, hvor en patient skal opnå både tre kliniske og tre biokemiske point. Eksempelvis bør tromboser hos patienter med betydende kardiovaskulære risikofaktorer eller recidiverende aborter hos en kvinde med genetisk mosaicisme ikke opfattes som manifestationer af APA. Sensitiviteten af klassifikationskriterierne er omkring 85%, hvorfor der er plads til, at enkelte patienter kan få diagnosen uden at opfylde disse, hvis der er overbevisende klinisk mistanke om APS. Incidensen er i øvrigt usikker, men formentlig i omegnen af 2 pr. 100.000 personår (4), og APS findes i en primær og sekundær form, hvor sidstnævnte ses sammen med systemisk lupus erythematosus (SLE).

## Hvad er antifosfolipidsyndrom?

Antifosfolipidsyndrom (APS) er en autoimmun sygdom, der er karakteriseret ved 1) forekomst af antifosfolipidantistoffer (APA) i plasma og 2) en eller flere ledsagende kliniske manifestationer (1, 2). APA er betegnelsen for en meget heterogen gruppe af autoantistoffer, der interagerer med forskellige plasmaproteiner, primært  $\beta$ 2-glykoprotein I, men også protrombin, plasminogen, antitrombin, protein S, protein C med flere (3, 4). Antistofferne kan aktivere koagulationssystemet, komplementsystemet samt celler

**Klassifikationskriterierne er udformet som et sindrigt pointsystem, hvor en patient skal opnå både tre kliniske og tre biokemiske point.**

## Laboratoriediagnostik

Ved mistanke om APS, skal der rekvireres P-Lupus anti-coagulans (LA), P- $\beta$ 2-glykoprotein I (aGP) IgM/IgG samt P-Cardiolipin (aCL) IgM/IgG. Blandt de nævnte APA er LA generelt stærkest associeret med kliniske manifestationer (4). Tolkning af blodprøvesvarene kan være vanskelig, hvorfor biokemisk udredning bør foretages i samarbejde med et trombofilicenter.

## Lupus antikoagulans

LA er en samlet betegnelse for antistoffer, der forlænger clot-tiden i særligt fosfolipid-følsomme koagulationsanalyser. Clot-tiden skal samtidig normaliseres ved tilsætning af overskud af fosfolipid (neutraliserer antistofferne) og må ikke skyldes f.eks. mangel på koagulationsfaktorer eller AK-behandling (6). LA er således ikke udtryk for et velkarakteriseret autoantistof. Og for at opnå tilstrækkelig sensitivitet skal LA påvises med to metoder, der anvender forskellige LA-følsomme reagenser. LA svares typisk som ratioer (screen/confirm) og betragtes som påvist, når en ratio overstiger 99-percentilen i raske (6).

**LA er en samlet betegnelse for antistoffer, der forlænger clot-tiden i særligt fosfolipid-følsomme koagulationsanalyser.**

## Cardiolipin- og $\beta$ 2-glykoprotein I-antistoffer

aCL og aGP opdeles typisk semikvantitativt i lav, moderat og høj titer, idet lavtiteret tilstedeværelse normalt ikke tillægges klinisk betydning (1). Desuden er den kliniske betydning af IgM dårligt belyst, men er dog i klassifikationskriterierne bibeholdt i et omfang, hvor de kan bidrage med højest ét biokemisk point (1, 4). aCL og aGP er dårligt standardiserede, og den semikvantitative opdeling skal derfor altid ske efter vejledning fra det udførende laboratorium. I klassifikationskriterierne defineres en klinisk betydende titer (moderat/høj) som  $>40$  U/L, men denne grænse skal tages med forbehold, da den afhænger af laboratoriets metode.

## Biokemiske udfordringer

LA kan ikke tolkes under pågående AK-behandling, da denne kan gøre svaret både falsk positivt og falsk negativt (6). Som udgangspunkt anbefales derfor pausering af AK-behandling inden prøvetagning, hvis det skønnes klinisk forsvarligt. I nogle tilfælde kan LA analyseres under pågående AK-behandling efter vejledning fra det udførende laboratorium. Alle APA kan desuden ses i forbigående form f.eks. under akutfase, inflammation eller nylig trombose (4), og de kan derfor med fordel måles på god afstand, f.eks. 3 måneder, medmindre der er stærk klinisk mistanke om APS (f.eks. uforklaret arteriel trombose og samtidig SLE eller forekomst af livedo racemosa), og svaret samtidig vil få behandlingsmæssig konsekvens. Desuden skal et positivt APA altid bekræftes efter 12 uger for at vurdere, om tilstedeværelsen er vedvarende (1). Udredning frarådes under graviditet, da tolkningen kan være vanskelig (4). Endelig er standardiseringen af analyserne dårlig, og udredning af en patient bør derfor konsekvent foretages med samme metode (1).

## Behandling

### Primær profylakse

Selv om APA kun bør måles, når der er begrundet mistanke om APS, hænder det ikke sjældent, at der konstateres APA i patienter, der ikke har kliniske manifestationer. Den optimale håndtering af disse patienter er dårligt belyst, men risikoen for kliniske manifestationer for sådanne asymptomatiske bærere er formentlig lille. Traditionelt initieres derfor heller ikke fast tromboseprofylakse med f.eks. magnyl, men der bør dog foretages en samlet kardiovaskulær risikovurdering (2, 4). Tromboseprofylakse i særlige risikosituationer (lange flyveture, perioperativt, post partum mv.) kan overvejes til patienter med øvrige risikofaktorer eller biokemisk højrisikoprofil, især patienter med forekomst af alle 3 typer APA ("triple positive") (2). Antitrombotisk behandling under graviditet er omdiskuteret, men ofte gives magnyl.

**LA kan ikke tolkes under pågående AK-behandling, da denne kan gøre svaret både falsk positivt og falsk negativt.**

## Behandling af antifosfolipidsyndrom

Diagnostik og behandling af APS er en specialisopgave, der varetages af reumatologi i tæt samarbejde med flere andre specialer. Patienter med APS bør henvises til en af de tre reumatologiske afdelinger i Danmark, der ifølge gældende specialeplan varetager behandlingen af APS. Patienter med venøs eller arteriel trombose anbefales som udgangspunkt fast behandlet med vitamin K-antagonist (VKA) med INR 2-3 (2, 4). Særligt behandling (sekundærprofylakse) af patienter med arteriel trombose er dog meget sparsomt belyst. En klassisk, aldrende stroke-population med kardiovaskulære risikofaktorer er formentlig velbehandlet på magnyl på trods af evt. tilstedeværelse af APA (7), mens yngre patienter med biokemisk højrisikoprofil ser ud til at profitere af VKA-behandling (8). Den optimale behandling for den store gruppe midt imellem er desværre ikke undersøgt.

Generelt frarådes DOAK ved APS, da recidivrisikoen for især arteriel trombose er vist at være markant øget ift. VKA for rivaroxaban og apixaban (9). Kun i særlige tilfælde kan DOAK overvejes til patienter med kun tidligere venøs trombose og biokemisk lavrisikoprofil (enkelt-positive) (4, 9). Hos patienter med svær sygdom kan antireumatisk behandling være relevant, herunder f.eks. IVIG, rituximab og plaquenil. Gravide kvinder med APS behandles som hovedregel med magnyl og lavmolekylært heparin under graviditeter, selv om effekten på obstetriske udfald er omdiskuteret (4). Ved trombotisk APS gives altid terapeutisk dosering af LMWH under graviditet.

## Katastrofisk antifosfolipidsyndrom

Katastrofisk APS er en sjælden og livstruende tilstand, som er karakteriseret ved trombose i flere organsystemer samtidig. Typisk ses både makro- og mikrovaskulær involvering. Diagnosen kan være svær at stille, men en forhistorie med påvist APA, APS eller SLE bør især vække mistanke. Differentialdiagnoser kan være dissemineret intravaskulær koagulation, trombotisk trombocytopenisk purpura, heparininduceret trombocytopeni, sepsis og vaskulit, og behandlingen består af plasmaferese/IVIG, immunsuppression og AK-behandling (2, 4).

## Sammenfatning

APS-diagnosen kan være vanskelig at stille, da der ses mangeartede kliniske manifestationer, og da den biokemiske udredning er kompliceret og analyserne dårligt standardiserede. Diagnostik og behandling må anses for at være en specialisopgave. Der er brug for meget mere forskning på området for at forstå syndromet og klarlægge den optimale behandling. SÅ – på med venten!

**Der er brug for meget mere forskning på området for at forstå syndromet og klarlægge den optimale behandling.**

## Referencer

1. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(10):1687-702.
2. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010-21.
3. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin Immunopathol*. 2022;44(3):347-62.
4. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 2023;380:e069717.
5. Vila P, Hernandez MC, Lopez-Fernandez MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost*. 1994;72(2):209-13.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). H60A: Laboratory Testing for the Lupus Anticoagulant. 2014.
7. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*. 2004;291(5):576-84.
8. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, Tokuoka K, Takagi S. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci*. 2009;7(1):15-8.
9. Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, Pignatelli P. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Comparison of the International Guidelines. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:715878.

TABEL 1

## Klassifikationskriterier for antifosfolipidsyndrom

Der kræves mindst 3 kliniske og 3 biokemiske points. En klinisk manifestation bør kun medregnes, hvis der ikke findes anden og mindst ligeså sandsynlig årsag end antifosfolipidsyndrom, og der må kun medregnes én manifestation pr. domæne. Vedvarende tilstedeværelse af et antistof kræver påvisning x2 med mindst 12 ugers mellemrum. For nærmere detaljer henvises til (1). aCL: anti-cardiolipin; aGP: anti- $\beta$ 2-glykoprotein I.

Kliniske kriterier	
Domæne	Manifestation (point)
Venøs tromboemboli	- Ikke-provokeret (1 p) - Provokeret (3 p)
Arteriel trombose	- Med kardiovaskulære risikofaktorer (2 p) - Uden kardiovaskulære risikofaktorer (4 p)
Mikrovaskulær sygdom	Mistænkt (2 p) / bekræftet v. biopsi (5 p) for én af følgende: - Livedoid vaskulopati / livedo racemosa - APA-nefropati - Pulmonal hæmoragi - Myokardiesygdom - Adrenal hæmoragi
Obstetriske komplikationer	- $\geq 3$ tidlige, konsekutive aborter (<GA16) (1 p) - Intrauterin fosterdød u. præeklamsi el. placentainsufficiens ( $\geq$ GA16) (1 p) - Svær præeklamsi el. placentainsufficiens (<GA34) (3 p) - Svær præeklamsi og placentainsufficiens (<GA34) (4 p)
Hjerteklapsygdom	- Fortykkede (2 p) - Vegetationer (4 p)
Trombocytopeni	- Trombocytopeni ( $20-130 \times 10^9 /L$ ) (2 p)
Biokemiske kriterier	
Domæne	Manifestation (point)
Lupus antikoagulans	- Påvist én gang (1 p) - Vedvarende tilstedeværelse (5 p)
aCL/aGP	- Vedvarende moderat/høj titer, IgM (aCL og/eller aGP) (1 p) - Vedvarende moderat titer, IgG (aCL og/eller aGP) (4 p) - Vedvarende høj titer, IgG (aCL eller aGP) (5 p) - Vedvarende høj titer, IgG (aCL og aGP) (7 p)

**NORDCOAG**  
DENMARK 2025



**COPENHAGEN**  
10-12 SEPTEMBER

DSTH WELCOMES YOU TO THE 58ND NORDIC COAGULATION MEETING



**SAVE THE DATE**

10-12 SEPTEMBER 2025  
IN COPENHAGEN  
DENMARK

# Antifosfolipidsyndrom fra reumatologens synsvinkel

■ Af: **Nanna Surlemont Schmidt<sup>1,2</sup> & Karen Schreiber<sup>1,3,4</sup>**

1. Center for Viden om Gigt, Dansk Gigthospital, Sønderborg
2. Københavns Center for Artrit Forskning, Afdelingen for Rygkirurgi, Led- og Bindevævssygdomme, Rigshospitalet
3. Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet, Odense
4. Thrombosis and Haemostasis, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London

Antifosfolipidsyndrom (APS) er en systemisk autoimmun sygdom, som kan forekomme isoleret som primær APS, eller sekundært til en anden autoimmun lidelse, hyppigst systemisk lupus erythematosus (SLE). APS kan klassificeres hos patienter med persisterende antifosfolipid antistoffer (aPL) og kliniske manifestationer såsom tromboemboliske events, graviditetskomplikationer, hjerteklapsygdom og hæmatologiske manifestationer som trombocytopeni. APS har ofte en kompleks klinisk præsentation og kan være diagnostisk udfordrende. Incidensen af APS er relativt lav, men det er beskrevet, at godt 8% af bloddonorer har mindst en positiv aPL markør, og at aPL forekommer ved op mod 40% af SLE patienter og 20% af reumatoid artrit (RA) patienter (1-3). Da APS hyppigt overlapper med anden autoimmunitet, kan det påvirke de terapeutiske beslutninger.

Ud over de karakteristiske autoantistoffer i blodet kan APS påvirke næsten alle organsystemer. Syndromet er mest kendt for at kunne resultere i venøse og arterielle tromboser samt tilbagevendende graviditetstab. Hos patienter med APS forekommer der hyppigt kliniske manifestationer i form af net-agtige-tegninger på huden (livedo reticularis), der oftest ses anteriort på lår. Herudover kan der være fortykkede eller utætte hjerteklapper og trombocytopeni. En "two hit" model er foreslået som model for trombose associeret med aPL, med første "hit" som påvirker endotelcelleoverfladen og andet "hit" i form af fx infektion, inflammation eller livsstilsfaktorer, der udløser komplementaktivering og koagulationskaskade (4, 5).

## Klassifikationskriterier

Diagnosen APS gives på baggrund af kliniske fund samt laboratoriefund. Ofte gives diagnosen APS ud fra klassifikationskriterierne, som dog primært er udviklet til forskningsmæssig brug for at standardisere populationer i kliniske forsøg. I enkelte tilfælde kan diagnosen APS gives uden, at de kliniske kriterier egentligt er opfyldt. De oprindelige klassifikationskriterier fra 1999 er fornyeligt (2023) blevet væsentligt revideret i et samarbejde mellem det amerikanske reumatologiske selskab (ACR) og det europæiske reumatologiske selskab (EULAR) (6). De opdaterede klassifikationskriterier er et forsøg på at øge diagnostisk nøjagtighed, pålidelighed og standardisering. Overordnet er 2023 ACR/EULAR APS-kriterierne opdelt i kliniske og laboratorie komponenter, og for at opfylde kriterierne skal en patient have mindst et af hver komponent. Det er vigtigt at notere sig, at det er persisterende aPL, der giver øget risiko for tromboemboliske events, og derfor vægter to positive målinger af aPL med 12 uger i mellem væsentligt tungere end en enkeltstående måling.

## Kliniske kriterier

De kliniske kriterier omfatter seks forskellige domæner, herunder vaskulær trombose inddelt i arteriel, venøs og småkars trombose. Arteriel tromboemboli (ATE) henviser til events som stroke og myokardieinfarkt, mens de venøse tromboembolier (VTE) henviser til dyb vene trombose (DVT) og lungeemboli (LE). Småkars trombose er karakteriseret af tilstande som livedo reticularis, livedo ulcerer, aPL nefropati og pulmonal hæmoragi.

Foruden de tre vaskulære domæner, fylder de obstetriske komplikationer et væsentligt domæne. Disse inkluderer graviditetstab som spontan abort efter gestationsuge 10, dødfødsel og præterm fødsel grundet præeklampsi eller placenta-insufficiens samt intrauterin væksthæmning (IUGR).

De sidste to kliniske domæner omfatter hjerteklapinvolvement, herunder klapfortykkelse eller vegetationer og hæmatologi, herunder trombocytopeni.

De mange forskellige vaskulære manifestationer afspejler den systemiske sygdomsaktivitet ved APS samt de mange potentielle involverede organer og væv.

### Laboratoriekriterier

Laboratoriekriterierne for APS omfatter påvisning af de specifikke aPL: lupus antikoagulans (LA), antikardiolipin-antistof (aCL) og anti- $\beta_2$ -glykoprotein-I-antistof (anti- $\beta_2$ -GPI) med minimum 12 ugers mellemrum.

### Laboratoriediagnostik

Den nøjagtige årsag til produktion af aPL af B-lymfocytter er fortsat uklar. Nogle teorier omhandler eksponering af kryptiske epitoper på  $\beta_2$ -GPI under bakteriel infektion kan udløse autoantistofproduktion ved nogen disponerede individer (7). Genetiske markører har identificeret potentielle risikofaktorer såsom specifikke HLA-markører og enkelt nukleotidpolymorfismer (SNP'er) der bidrager til aPL-udvikling (8).

Tilstedeværelse af aPL er dog ikke ensbetydende med udvikling af APS og aPL kan være forbigående, hvorfor testen gentages med 12 ugers mellemrum. Test anbefales for uprovokerede trombose på almindelige eller usædvanlige steder, tilbagevendende trombose trods antikoagulationsbehandling, uforklarlige ATE hændelser hos unge patienter, pludseligt indsættende multiorgansvigt, som ikke skyldes dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) og graviditetskomplikationer. Desuden er omhyggelig timing af blodprøvetagning er afgørende, da akutte faseresponser og antikoagulationsbehandling kan påvirke testresultaterne (9).

Antistofferne er heterogene af natur, og der findes aktuelt ikke en enkelt test, der kan detektere alle tre.

### Lupus antikoagulans

LA måles ikke som et specifikt autoantistof, men identificeres ud fra dets effekt på koagulationskaskaden og test-resultater rapporteres derfor som positive eller negative. LA er den aPL markør, som er mest associeret til trombose og vægtes derfor tungt i kriterierne. LA kan testes ved en række for-

skellige analyser og kræver omhyggelig fortolkning for at udelukke andre årsager til koagulopati og testresultatet vil bl.a. påvirkes af antikoagulantia, som bør pauseres inden prøvetagning.

Man tester LA ved mindst to forskellige tests og første valget er den fortyndende Russel Viper gifttest (dRVVT). Man bruger desuden hyppigt screeningsanalyse for overflade induceret koagulation "Activated Partial Tromboplastin Time" (aPTT) eller fortyndet aPTT.

### Antikardiolipin-antistof og anti- $\beta_2$ -glykoprotein-I-antistof

ACL-antistoffer er rettede mod kardiolipin, en fosfolipid, der findes i cellemembraner og anti- $\beta_2$ -GPI-antistoffer er rettede mod  $\beta_2$ -glykoprotein I, et protein, der er associeret med fosfolipider i endotelet. Begge antistoffer forekommer i IgG- eller IgM-isotyper og højere titrer er korrelerede med trombedannelse og vægtes tungere i kriterierne desuden vægtes antistoffer af IgG-isotype tungere end IgM (10). Test for aCL- og anti- $\beta_2$ -GPI udføres ved hjælp af enzymlig immunosorbentanalyse (ELISA) og påvirkes i modsætning til LA ikke af antikoagulantia.

### Billeddiagnostik

Der benyttes primært billeddiagnostik ifm. mistanke om tromboser ved APS. Der benyttes CT-scanning eller MR-scanning af kraniet ifm. mistanke om apopleksi. På mistanke om DVT benyttes ultralydsundersøgelser med Doppler og ved mistanke om LE benyttes spiral-CT eller perfusions-ventilationsskintigrafi. Desuden benyttes ekko til undersøgelse for bl.a. valvulopati og pulmonal hypertension.

### Behandling af APS

APS optræder typisk i den samme form ved den enkelte patient, og det er derfor ikke alle patienter der oplever graviditetskomplikationer, selvom de kan støde på trombotiske hændelser og omvendt, mens nogen er uheldige og oplever begge. Det er essentielt at håndtere kardiiovaskulære risikofaktorer som fedme, diabetes, hypertension, hyperlipidæmi og rygning gennem livsstilsændringer og medicinsk behandling.

I modsætning til arvelige trombofiler, som generelt forårsager VTE, kan APS påvirke ethvert kar og give symptomer afhængigt heraf. I tilfælde af at alle tre markører, LA, anti- $\beta_2$ GPI- og aCL-antistoffer er til stede, er der en betydelig øget trombotisk risiko. Dette kaldes "tripel-aPL-positivitet". Studier har vist en tromboembolisk incidens rate på ca 12% efter 1 år, 26% efter 5 år og 44% efter 10 år (11).

Et 5-årigt multicenter prospektivt studie, der inkluderede 1000 patienter, fandt at 20% af patienter oplevede APS relaterede manifestationer og 17% fik gentagne tromboemboliske events. De mest udbredte VTE'er var DVT (2,1%) og LE (2,1%) og de hyppigste ATE manifestationer var cerebrovaskulære hændelser som apopleksi (2,4%) og transitoriske iskæmiske anfald (12).

En undersøgelse fra 2020 fandt, at blandt patienter i aldersgruppen 18-50 år med uprovokeret VTE var der en forekomst af APS på 9%, hvoraf nogle også havde SLE (13). Det er således i tråd med EULARs anbefalinger at teste disse patienter for aPL.

### Primær prævention

Man behandler som udgangspunkt APS med antikoagulation. Immunosuppression har ikke påvist effekt men bruges i nogle tilfælde. Der er ingen evidens for at behandle patienter med kendt aPL, men ingen tromboemboliske events, dog kan det overvejes med lav dosis acetylsalicylsyre (ASA) til individer med høj risiko fx positiv LA og anden autoimmun sygdom, desuden er livsstilændringer vigtigt for at mindske tromboembolisk risici (14).

### Sekundær prævention

VTE og ATE behandles med vitamin-K-antagonist (VKA) med mål-INR på 2-3. Grundet den høje risiko for recidiv anbefaler man vedvarende behandling med VKA, dog kan behandlingsvarigheden diskuteres hos patienter med provokeret tromboemboli og lav-risiko-profil som fx lav titer aPL. ATE bør håndteres med trombolytisk terapi eller reperfusionstrategier. Det anbefales aktuelt ikke at bruge direkte antikoagulantia (DOAK) til behandling af APS, da studier viser øget risiko for recidiv af ATE med stroke som hyppigste event, og risikoen for blødning er tilsvarende ved VKA behandling. (15). Ved kirurgiske indgreb kan VKA omlægges til lav-molekylært heparin (LMWH).

### Recidiverende tromboser

Tilbagevendende trombose hos APS-patienter på VKA-behandling er en udfordring og primært vil mål-INR øges til 2,5-3,5 og evt. supplement af ASA.

### Graviditet

Til personer med obstetriske komplikationer og påvist aPL anbefales ASA og/eller i nogle tilfælde LMWH. Der er sparsom evidens for medicinsk behandling til personer med aPL uden kliniske symptomer. Da aPL ses som risikofaktor for præeklampsi, anbefaler man i de fleste lande at give ASA til aPL positive kvinder under graviditeten (16). Behandling med ASA skal opvejes ud fra patientens blødningsrisiko i øvrigt.

Man behandler obstetrisk APS med LMWH i profylaktiske doser samt ASA under hele graviditeten til 6-12 uger post partum. Patienter med APS og tidligere tromboemboli, der bliver gravide skiftes fra VKA til LMWH og evt. supplerende ASA under hele graviditeten og skiftes tilbage til VKA efter fødslen, når hæmostasen er sikret.

Til gravide med autoimmunsygdom benyttes malariamidlet hydroxychloroquin (HCQ) hyppigt som immunmodulerende behandling, og HCQ formodes at have en antitrombotisk effekt. Aktuelt inkluderes personer med aPL og graviditetsønske i et prospektivt randomiseret multicenterstudie HYPATIA (A prospective randomised controlled trial of hydroxychloroquine versus placebo during pregnancy in women with antiphospholipid antibodies) for at besvare spørgsmålet om HCQ reducerer aPL-inducerede graviditetskomplikationer hos disse kvinder. HCQ anbefales ikke som standard medicin hos gravide med aPL.

### CAPS

Catastrophic APS (CAPS) er en sjælden, men alvorlig form for APS, der er karakteriseret ved udbredte vaskulære okklusioner og multiorgansvigt. Øjeblikkelig behandling omfatter glukokortikoid og eller rituximab, heparin og plasmaferese eller intravenøs immunoglobulin. CAPS-patienter har ofte brug for intensiv pleje, og behandlingen kan skifte til VKA, når patienten er stabiliseret.

## Konklusion

APS forekommer i et bredt spektrum af kliniske symptomer og udredning og diagnosticering læner sig op af de nyligt opdaterede klassifikationskriterier, som er en kombination af klinisk og laboratoriemæssige domæner. Behandling er en specialistopgave som primært fokuserer på antikoagulation med særlige forbehold for gravide og risiko-profil for tromboemboli.

APS forekommer i et bredt spektrum af kliniske symptomer og udredning og diagnosticering læner sig op af de nyligt opdaterede klassifikationskriterier, som er en kombination af klinisk og laboratoriemæssige domæner.

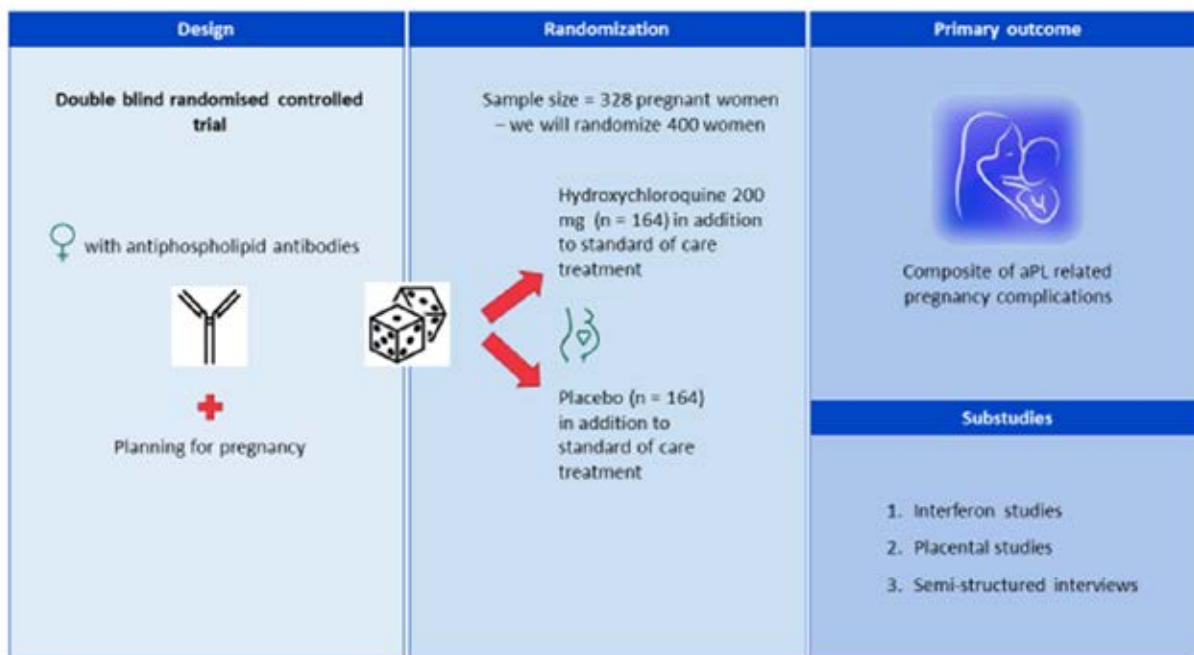
**Referencer**

- McIntyre JA, Wagenknecht DR, Waxman DW. Frequency and specificities of antiphospholipid antibodies (aPL) in volunteer blood donors. *Immunobiology*. 2003;207(1):59-632. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun*. 2000;15(2):145-51.
- Olech E, Merrill JT. The prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;8(2):100-8.
- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(11):1033-44.
- Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, et al. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):1030-5.
- Barbhaiya M, Zuilly S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo M-C, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;82(10):1258-70.
- Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya JM, Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(4):389-93.
- Barinotti A, Radin M, Cecchi I, Foddai SG, Rubini E, Roccatello D, et al. Genetic Factors in Antiphospholipid Syndrome: Preliminary Experience with Whole Exome Sequencing. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24).
- Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):2828-39.
- Vandevelde A, Chayoua W, de Laat B, Gris JC, Moore GW, Musial J, et al. Semiquantitative interpretation of anticardiolipin and antiβ2glycoprotein I antibodies measured with various analytical platforms: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost*. 2022;20(2):508-24.
- Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):237-42.
- Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1428-32.
- Miranda S, Park J, Le Gal G, Piran S, Kherani S, Rodger MA, et al. Prevalence of confirmed antiphospholipid syndrome in 18-50 years unselected patients with first unprovoked venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):926-30.
- Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17103.
- Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, Jimenez D, Monreal M, Chatterjee S, et al. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(1):16-30.
- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, Matallana CdP, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):613-22.

**FAKTA**

**Design af det randomiserede kontrollerede kliniske forsøg HYPATIA**

Kvinder med persisterende aPL der planlægger graviditet kan deltage i forsøget. Forsøgsdeltagere rekrutteres før graviditet, og randomiseres til HCQ eller placebo som tages i tillæg til deres vanlige medicin før og under graviditet. HCQ tages dagligt fra inklusion gennem hele graviditeten og indtil fødsel. Behandlingsperioden er maksimum 12 mndr. i tilfælde af udeblivende graviditet. Projektdelegerne ses hver 3 mnd. inden graviditet, en gang pr. trimester under graviditet samt en gang inden 6 uger efter fødsel. På udvalgte sites i Danmark og UK er deltagerne inviteret til at donere blod og placenta prøver til senere forskning.



Antifosfolipidsyndrom (APS) er en systemisk autoimmun sygdom, som kan forekomme isoleret som primær APS, eller sekundært til en anden autoimmun lidelse, hyppigst systemisk lupus erythematosus (SLE). APS kan klassificeres hos patienter med persisterende antifosfolipid antistoffer (aPL) og kliniske manifestationer såsom tromboemboliske events, graviditetskomplikationer, hjerteklapsygdom og hæmatologiske manifestationer som trombocytopeni.

#### FAKTA

### HYPATIA - et klinisk studie af hydroxychlorokin til gravide kvinder med anti-fosfolipid syndrom

**HYPATIA: A prospective randomised controlled trial of Hydroxychloroquine to improve Pregnancy outcome in women with Anti-phospholipid Antibodies**

#### Hvad er HYPATIA studiet?

HYPATIA-projektet er et internationalt randomiseret placebokontrolleret interventionsstudie, der har til formål at forbedre den nuværende behandling af gravide kvinder med antifosfolipidsyndrom (APS). Forsøget er et af få interventionsstudier på global plan der søger at forbedre graviditetsudfald hos kvinder med aPL/APS. Danmark har netop åbnet for rekrutteringen. I alt er 10% af forsøgsdeltagere rekrutteret.

#### Projektets formål:

Formålet er at besvare spørgsmålet om hydroxychloroquine (HCQ) i tillæg til standard behandling hos kvinder med persisterende aPL eller APS forbedrer graviditetsudfald (med andre ord om det nedsætter risikoen for spontane aborter, dødfødsler og aPL induceret placenta dysfunktion).

#### Projekt sites:

25-30 % af deltagerne i HYPATIA rekrutteres her i Danmark. Det vil ske blandt patienter på Rigshospitalet, Hvidovre Hospital, Odense Universitetshospital, Ålborg Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital og Dansk Gigthospital, Sønderborg. I England deltager Guys's and St Thomas NHS Foundation Trust, University College London, Royal Free Hospital London, Oxford University Hospital, Cambridge University Hospital, Liverpool University Hospital samt Dublin University Hospital i Irland, Turin University Hospital i Italien og Calgary University Hospital i Canada. Det overordnede ansvar for den samlede koordinering af projektet er placeret på Dansk Gigthospital i Sønderborg.

#### Hvem kan man henvende sig til når man har en potentiel patient til studiet?

Henvendelser kan ske til Karen Schreiber, Dansk Gigthospital: [kschreiber@danskigigthospital.dk](mailto:kschreiber@danskigigthospital.dk) eller Rosa Caroline Jullie Rudnicki, Rigshospitalet: [rosa.caroline.jullie.rudnicki@regionh.dk](mailto:rosa.caroline.jullie.rudnicki@regionh.dk)

# Bestyrelsen

**Formand:**

Erik Lerkevang Grove  
Overlæge, lektor, ph.d., FESC  
Aarhus Universitetshospital  
Mail: formand@dsth.dk

**Næstformand:**

Julie Brogaard Larsen  
Læge, ph.d.  
Regionshospitalet Horsens  
Mail: naestformand@dsth.dk

**Sekretær:**

Christina H. Ruhlmann  
Overlæge, klinisk lektor, ph.d.  
Odense Universitetshospital  
Mail: sekretaer@dsth.dk

**Kasserer:**

Peter Kampmann  
Overlæge, Lægefaglig Teamleder  
Rigshospitalet  
Mail: kasserer@dsth.dk

**Medlem:**

Kim Lindelof  
Overlæge, ph.d., EDIAC  
Rigshospitalet  
Mail: sponsor@dsth.dk

**Medlem:**

Rasmus Søgaard Hansen  
Læge, ph.d.  
Odense Universitetshospital  
Mail: kursus@dsth.dk

**Medlem:**

Christine Lodberg Hvas  
Afdelingslæge, klinisk lektor, ph.d.  
Aarhus Universitetshospital  
Mail: forum@dsth.dk

**Suppleant:**

Amalie Lambert Mørkved  
Læge, Ph.d.-studerende  
Aarhus Universitetshospital  
Mail: hjemmeside@dsth.dk

**Suppleant:**

Cecilie Utke Rank  
Læge, Ph.d.  
Rigshospitalet  
Mail: hjemmeside@dsth.dk

**Suppleant:**

Emil List Larsen,  
Læge, ph.d.  
Rigshospitalet

**Suppleant:**

Sabrina Cordua Bech  
Læge, ph.d.  
Sjællands Universitetshospital

# Opslagstavle

## Kommende arrangementer

**29. oktober 2024**  
Hotel Nyborg Strand

**DSTH Efterårsmøde**  
Læs mere på [www.dsth.dk](http://www.dsth.dk)

**30. oktober 2024**  
på Rigshospitalet  
med mulighed for virtu-  
el deltagelse

**Eftermiddagskursus**  
med fokus på forebyggelse  
og behandling af graviditets-  
relateret trombose

**10.-12. september 2025**  
København

**Nordisk Koagulationsmøde**

## ER DU INTERESSERET I KOAGULATION?

– så meld dig her. Det kunne være idéer  
og bidrag til retningslinjer og rapporter,  
bestyrelsesarbejde eller forskning.

**Send en mail til Mariann Tang**

► [mariann.tang@clin.au.dk](mailto:mariann.tang@clin.au.dk)

VI HØRER  
GERNE FRA  
DIG!

# Kontaktpersoner

**Formand**

+ Erik Lerkevang Grove  
[formand@dsth.dk](mailto:formand@dsth.dk)

**Sekretær**

+ Christina H. Ruhlmann  
[sekretaer@dsth.dk](mailto:sekretaer@dsth.dk)

**Kasserer**

+ Peter Kampmann  
[kasserer@dsth.dk](mailto:kasserer@dsth.dk)

**Sponsorer**

+ Kim Lindelof  
[sponsor@dsth.dk](mailto:sponsor@dsth.dk)

**Kurser og møder**

+ Rasmus Søgaard Hansen  
[kursus@dsth.dk](mailto:kursus@dsth.dk)

**Hjemmeside og nyhedsmails**

+ Amalie Lambert Mørkved  
[hjemmeside@dsth.dk](mailto:hjemmeside@dsth.dk)

**DSTHForum redaktionsudvalg**

+ Eva Funding (redaktør)  
[Eva.funding@regionh.dk](mailto:Eva.funding@regionh.dk)

+ Mariann Tang  
[mariann.tang@clin.au.dk](mailto:mariann.tang@clin.au.dk)

+ Christine Lodberg Hvas  
[c.hvas@dadlnet.dk](mailto:c.hvas@dadlnet.dk)

+ Christian Fenger-Eriksen  
[fenger-eriksen@clin.au.dk](mailto:fenger-eriksen@clin.au.dk)

+ Claus Ziegler Simonsen  
[clausimo@rm.dk](mailto:clausimo@rm.dk)

+ Jesper Revsholm  
[jesper.farup.revsholm@rsyd.dk](mailto:jesper.farup.revsholm@rsyd.dk)

**Referencer:** 1. Giangrande P et al. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017; 117:252–261. 2. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til hæmofili A - version 1.1. <https://medicinraadet.dk/media/ixqbkv4/medicnr%C3%A5dets-l%C3%A6gemiddelrek-og-beh-vej-l-vedr-l%C3%A6gemidler-til-h%C3%A6mofili-a-version-1-1.pdf>. 3. Godkendt produktresumé for Esperoct®, 06/2019. 4. Jiménez-Yuste V et al. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. *Blood Transfus* 2014; 12:314–319. 5. Giangrande P et al. Long-term safety and efficacy of N8-GP in previously treated adults and adolescents with hemophilia A: Final results from pathfinder2. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(1):5-14. 6. Lentz S et al. Turoctocog alfa pegol (N8-GP) in severe hemophilia A: Long-term safety and efficacy in previously treated patients of all ages in the pathfinder8 study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2022; 6:1–12. 7. Tosetto et al. Turoctocog alfa pegol provides effective management for major and minor surgical procedures in patients across all age groups with severe haemophilia A: Full data set from the pathfinder 3 and 5 phase III trials. *Haemophilia* 2020; 26(3):450-458.

## Esperoct® (turoctocog alfa pegol)

### Forkortet Produktresumé

**Lægemiddelform:** Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning. **Indikationer:** Behandling og profylakse af blødning hos patienter i alderen 12 år og derover med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII). **Dosering:** Behandlingen skal indledes under opsyn af en læge med erfaring i behandling af hæmofili. Sikkerhed og virkning af Esperoct® hos patienter der ikke tidligere er blevet behandlet, er endnu ikke klarlagt. Under behandlingsforløbet, anbefales det at udføre passende målinger af faktor VIII-aktivitetsniveauer som vejledning til en evt. justering af dosisregimet. Responset på faktor VIII kan variere fra patient til patient som udtryk for forskellige halveringstider og forskellig genfindning. Dosis baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige eller overvægtige patienter. Specielt ved større kirurgiske indgreb er monitorering af faktor VIII-substitutionsbehandlingen ved måling af plasma faktor VIII-aktivitet nødvendig. **Dosering:** Dosis, doseringsinterval og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af manglen på faktor VIII, af placeringen og omfanget af blødningen, af målet for faktor VIII aktivitetsniveauet samt af patientens kliniske tilstand. **Behandling ved behov og af blødningsepisoder:** Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel: Nødvendige enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønsket faktor VIII-stigning (%) (IE/dl) x 0,5 (IE/kg pr. IE/dl). Dosis samt hyppigheden for indgivelse skal altid tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. **Perioperativ behandling:** Dosisniveau og doseringsinterval i forbindelse med kirurgi afhænger af indgrebet og den lokale praksis. Der må højst indgives en enkelt dosis Esperoct® på 75 IE/kg og en maksimal samlet dosis på 200 IE/kg i døgnet. Dosis hyppighed og behandlingens varighed skal altid tilpasses den enkelte patient på baggrund af patientens kliniske respons. **Profylakse:** Den anbefalede startdosis er 50 IE Esperoct® pr. kg legemsvægt hver 4. dag. Den maksimale enkelt dosis er 75 IE/kg. **Pædiatrisk population:** Dosering til unge (12 år og derover) er den samme som for voksne. Hos børn under 12 år er den langsigtede sikkerhed ikke klarlagt. **Administration:** Intravenøs anvendelse. Esperoct® skal administreres som en intravenøs injektion (over ca. 2 minutter) efter rekonstitution af pulveret med 4 ml medfølgende solvens. **Kontraindikationer:** Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne. Kendt allergisk reaktion over for hamsterprotein. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler:** **Overfølsomhed:** Der kan forekomme allergilignende overfølsomhedsreaktioner, idet produktet indeholder spor af hamsterproteiner, som kan medføre allergiske reaktioner hos nogle patienter. **Inhibitorer:** Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII er en kendt komplikation ved behandlingen af hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG immunoglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulerende aktivitet. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 50 eksponeringsdage, men fortsætter hele livet, selvom risikoen ikke er almindelig. Behandling af disse patienter skal ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer. **Nedsat faktor VIII aktivitet i tidligere behandlede patienter:** Post-marketing rapportering om nedsat faktor VIII aktivitet hos tidligere behandlede patienter, uden tilstedeværelse af detekterbare faktor VIII inhibitorer. Den nedsatte faktor VIII aktivitet blev observeret ifm. skift til Esperoct, og kan i nogle tilfælde være associeret med anti-PEG antistoffer. En passende bestemmelse af faktor VIII aktivitet skal overvejes inden skift. **Kardiovaskulære hændelser:** Ved eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsbehandling med faktor VIII øge den kardiovaskulære risiko. **Komplikationer ved brug af kateter:** Hvis central venøs adgang (CVAD) er nødvendig, skal der tages højde for risikoen for komplikationer ved brug af centrale venekatetre, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose i området omkring kateteret. **Pædiatrisk population:** De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne, og unge (12-18 år). **Interaktioner:** Der er ikke rapporteret interaktioner mellem human koagulationsfaktor VIII (rDNA) og andre lægemidler. **Fertilitet, graviditet og amning:** Ingen data. Faktor VIII bør derfor kun anvendes under graviditet og amning på tvingende indikation. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner:** Esperoct® påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. **Bivirkninger:** Ikke almindelige: **Blod og lymfesystem:** Inhibering af faktor VIII. **Immunsystemet:** Overfølsomhed. **Almindelige:** **Hud og subkutane væv:** Udslæt, Erytem, Pruritus. **Almene symptomer og reaktioner på administrationssted:** Reaktioner på injektionsstedet. **Ukendt:** **Undersøgelser:** Nedsat niveau af koagulationsfaktor VIII. **Overdosering:** Der er ikke rapporteret symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII. **Uforlideligheder:** Ingen data. Dette lægemiddel må derfor ikke blandes med andre lægemidler eller rekonstitueres med injektionsvæske udover den medfølgende natriumchlorid solvens. **Opbevaring og holdbarhed:** **Uåbnet:** 30 måneder. Opbevares i køleskab (2°C–8°C). Må ikke fryses. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys. I løbet af denne periode må produktet opbevares ved temperaturer op til 30°C i én sammenhængende periode på højst 12 måneder, men ikke efter den udløbsdato, der står på pakningen. Når først produktet er taget ud af køleskabet, må det ikke sættes tilbage i køleskabet. **Efter rekonstitution:** Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 24 timer ved opbevaring i køleskab (2°C–8°C) og i 4 timer ved stuetemperatur (op til 30°C). Af mikrobiologiske hensyn bør produktet anvendes straks. **Indehaver af markedsføringstilladelsen:** Novo Nordisk A/S **Pakninger og priser:** Dagsaktuelle priser findes på [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk) (DK22ESP00003)

Den fuldstændige produktinformation kan vederlagsfrit fås ved henvendelse til Novo Nordisk Denmark A/S, Kay Fiskers Plads 10, Ørestad City, Kbh. S, telefon +45 80 200 240. Besøg også [www.novonordisk.dk](http://www.novonordisk.dk) (Ver. 07/2022)

**Esperoct® – en rekombinant FVIII injektion med udvidet halveringstid og forlænget plasma-aktivitet sammenlignet med standard rFVIII produkter.<sup>1,2</sup>**

**Esperoct® – til patienter fra 12 år og derover med svær hæmofili A<sup>3</sup>**

**Gennemsnitlig dalværdi på 3%\*<sup>1</sup>**

Dalniveau for FVIII-aktivitet over anbefalet minimumsgrænse på 1%<sup>4</sup>

**Veltolereret blandt patienter med svær hæmofili A:**

Median blødningsrate (ABR) på 0,84<sup>#5</sup>

Flere patienter var uden blødning over tid med Esperoct® i en 6-årig periode<sup>6</sup>

Samlet set var sikkerhedsprofilen for Esperoct® sammenlignelig med fund fra andre kliniske studier for personer med svær hæmofili A, både hvad angik hyppighed samt typen af bivirkninger.<sup>†1,3</sup>



UDEN FOR KØL  
I 12 MDR.<sup>‡3</sup>



UDEN FOR KØL  
I 3 MDR.<sup>‡3</sup>



EKSPONERING AF  
ESPEROCT®<sup>†16</sup>



SUCCESRATE VED  
STØRRE KIRURGISKE  
INDGREG<sup>‡7</sup>



AF BLØDNINGER  
STOPPER EFTER  
1-2 INJEKTIONER<sup>§5</sup>

**Indikation:** Behandling og profylakse af blødning hos patienter i alderen 12 år og derover med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII).<sup>3</sup>

ABR = Årlig blødningsrate

\* (95%CI, 2,6-3,4%)<sup>1</sup>

# Den estimerede ABR var 2,14 (95% CI, 1,73-2,65) og median ABR 0,84 (IQR, 0,00;2,41) for patienter behandlet med Esperoct® hver 4. dag.<sup>5</sup>

♦ Angivelse af proportionen af patienter med 0 blødninger i et givet år: 1 6. år af behandlingen med Esperoct® var 64% af patienter uden blødning med dosis 50 IU/kg hver 4. dag. Tendensen viser, at proportionen af patienter med 0 blødninger er stigende fra 1. år (39%) til 6. år (64%).<sup>5</sup>

‡ De mest almindelige bivirkninger (1-10%) var udslæt, rødme og kløe ved indstikstedet. Ingen udviklede tromboemboli eller anafylaktisk shock. Af sjældne bivirkninger (<1%) udviklede 1 person ud af 270 patienter inhiberende antistoffer med FVIII efter 93 dages Esperoct® behandling.<sup>1,3</sup>

‡ Esperoct® kan opbevares over stuetemperatur (>30 -40°C) i op til 3 måneder, opbevaring ved stuetemperatur (≤ 30°C) i op til 12 måneder, opbevaring i køleskab (2-8°C) op til 30 måneder.

‡ Bemærk: Må ikke anvendes efter udløbsdato uanset opbevaring.<sup>3</sup>

† Den længste eksponering af Esperoct® var 8,4 år (6,3 år i pathfinder2 og 2,1 år i pathfinder8)<sup>6</sup>

‡ Succesraten er baseret på 35 patienter, der gennemgik 49 større operationer. 51% havde en fremragende respons på Esperoct®, mens 44,9% havde en god respons på Esperoct®. Begge inklusiv i succesbeskrivelse.

§ 97% af patienterne (N=1.232) i behandlingsregime efter behov fik stoppet blødningen ved ≤ 2 injektioner med Esperoct®<sup>67</sup>