



# DSTH FORUM

#4 2024  
Medlemsblad  
Dansk Selskab  
for Trombose  
og Hæmostase

# 2024

## LÆS OM:

**SIDE 5** Forebyggelse og behandling  
af graviditetsrelateret trombose

**SIDE 8** Optimal behandling af embolic  
stroke of undetermined source (ESUS)

**SIDE 12** Svækket fibrinolyse som prædikator  
for mortalitet hos intensivpatienter

**SIDE 20** Laviner og konfokalmikroskopi  
– et forskningsophold i Innsbruck

**SIDE 26** Organisering af blødnings-  
og koagulationsrådgivningen  
i Danmark

**SIDE 32** Et døgn med akutmedicineren

# 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 trombocytal 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.:  
**3. FEBRUAR 2025**

## Indhold

- + Leder: Forebyggelse og behandling af graviditetsrelateret trombose ..... 5
- + Optimal behandling af embolic stroke of undetermined source (ESUS) ..... 8
- + Svækket fibrinolyse som prædiktør for mortalitet hos intensivpatienter ..... 12
- + Laviner og konfokalmikroskopi – et forskningsophold i Innsbruck ..... 20
- + Organisering af blødnings- og koagulationsrådgivningen i Danmark ..... 26
- + Et døgn med akutmedicineren ..... 32
- + Bestyrelse, udvalg og kontaktpersoner ..... 34



### DSTHForum

Nr.: 4, 2024  
Trykt: December 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



# ALTUVOCT®

efanesoctocog alfa (recombinant coagulation factor VIII,  
Fc-Von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein)

# MOVE TOWARDS NORMALISED HAEMOSTASIS\* 40%\*\*

3%

ALTUVOCT® is indicated for use in patients of all ages for the treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital FVIII deficiency).<sup>1</sup>



Please refer to the SmPC for more information.

Visit [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/altuvoct-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/altuvoct-epar-product-information_en.pdf) or scan the QR code.

\* Once-weekly ALTUVOCT sustains FVIII levels above 40 IU/dL for approximately 4 days, for adults and children ≥12 years and for up to 3 days in children <12 years.<sup>2,3</sup>

\*\* 3% FVIII represents the lower limit of recommended trough level by WFH, and 40% FVIII represents the upper limit of mild haemophilia.<sup>4</sup>

FVIII, factor VIII.

Ref: 1. ALTUVOCT® SmPC 07/2024. 2. Von Drygalski A, et al. *N Engl J Med* 2023;388(4):310–318. 3. Malec, et al. *N Engl J Med* 2024;391:235–246.

4. Srivastava A, et al. *Haemophilia* 2020;26(1):1–158.

API'en er tilgængelig andetsteds i dette tidsskrift

© 2024 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) – Alle rettigheder forbeholdes.

Sobi™ og ALTUVOCT® er varemærker tilhørende Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

Alle tredjeparts varemærker tilhører deres respektive ejere.

PP-25390 | 15.11.2024

 sobi

Swedish Orphan Biovitrum A/S,  
Sorgenfrivej 17, 2800 Kongens Lyngby  
[www.sobi.com](http://www.sobi.com)

# Forebyggelse og behandling af graviditetsrelateret trombose

■ 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

...var titlen på vores succesfulde eftermiddagskursus i slutningen af oktober. I alt 100 deltog enten fysisk eller virtuelt i arrangementet, der var det første halvdagskursus med skarpt fokus på ét emne fremfor den palette af forskellige emner, som typisk gennemgås på vores vanlige halvårslige møder. Jeg har tidligere i disse spalter omtalt bestyrelsens initiativ, hvor tanken netop er at gå i dyben med ét emne, gerne i samarbejde med et andet fagligt selskab. Vi havde denne gang rakt ud til forfattergruppen på DSTH's kliniske rapport 'Graviditetsrelateret trombose: Risikovurdering, profylakse, udredning og behandling', nemlig Eva Leinø & Anne Merete Boas Soja fra DSTH og Anita Sylvest Andersen & Jens Fuglsang fra DSOG. Tak til alle fire for de fine indlæg og til Emil List Larsen for at stå for hovedparten af de mange praktiske opgaver. Vi vender senere tilbage med tilsvarende eftermiddagskurser, hvor der igen vil være mulighed for at deltage virtuelt. Det vil være oplagt at tage udgangspunkt i temaerne vores kliniske rapporter om trombofili, PRAB og CAT, men f.eks. udredning og behandling af patienten med akut blødning har også været nævnt – og har du selv en idé til et godt emne, som kan dækkes i samarbejde mellem DSTH og et andet fagligt selskab, så kontakt endelig bestyrelsen!

Efterårsmødet blev afholdt i Nyborg, hvor programmets første to indlæg kredsede om komplementsystemet; det ene med fokus på samspillet med trombocytter (Peter Garred, Klinisk Immunologisk Afdeling, RH) og det andet på komplement-medieret hæmolyse (Ulrik Overgaard, Afdeling for Blodsygdomme, RH). Pernille Just Vinholt fra Blodprøver & Biokemi på OUH fortalte herefter om muligheder for med 'AI' at gennemgå store journalmateriale f.eks. mhp opgørelse af blødninger. Sidste del af mødet handlede om erhvervede protrombotiske tilstande og blev indledt af Anne Voss fra Reumatologisk

Afdeling på OUH, der gennemgik de nye internationale EULAR guidelines for udredning og behandling af antifosfolipidsyndrom, inden Simon Flæng fra Klinisk Epidemiologisk Afdeling på AUH gennemgik fund i hans unikke database med patienter med dissemineret intravaskulær koagulation.

Stort tillykke til Kathrine Abildskov Friis, der modtog Steen Husted's Mindelegat. Steen var Selskabets første formand og på mange måder en central figur i DSTH's tidlige historie. Kathrine skal besøge samarbejdspartnere i Tyskland mhp at få sort bælte i avancerede laboratorieanalyser til belysning af trombosemarkøren Heat Shock Protein 47, som er omdrejningspunktet i hendes ph.d. projekt.

Efterårsmødet inkluderede som altid generalforsamling, hvor vi i år måtte sige farvel til 3 højt værdsatte kolleger i bestyrelsen; Kim Lindelof, som har været ansvarlig for sponsorkontakten, Christine Lodberg Hvas, der har været kontaktperson til DSTH Forum og Christina Ruhlman, der har været sekretær for Selskabet. Tusinde tak for jeres tid og indsats! Vi ønsker jer alt det bedste og håber også at se jer fremover, bl.a. til NordCoag i København d. 10.-12. september.

Mange tak til alle efterårsmødets foredragsholdere, til Eva Funding for at styre generalforsamlingen – og til Apodan, Sobi, Thermo Scientific og Sysmex, der venligst støttede mødet.

Husk at vores vanlige forårs- og efterårsmøder ikke afholdes i 2025, hvor der i stedet er fokus på NordCoag!

På vegne af bestyrelsen





Forkortet produktinformation for Doptelet (avatrombopag) 20 mg, filmovertrukne tabletter.

**Indikationer:** Doptelet er indiceret til behandling af svær trombocytopeni hos voksne patienter (ptt) med kronisk leversygdom (CLD), for hvem et invasivt indgreb er planlagt, samt til behandling af kronisk primær immun trombocytopeni (ITP) hos voksne ptt, som er refraktære over for andre behandlinger (fx kortikosteroider, immunglobuliner). **Dosering og indgivelsesmåde:** Behandling skal indledes af og forblive under tilsyn af en læge med erfaring i behandling af hæmatologiske sygdomme. Doptelet skal tages på samme tidspunkt på dagen sammen med mad, også når dosis tages mindre hyppigt end en gang dagligt. Hvis en dosis glemmes, skal den glemte dosis tages, så snart det opdages. Ptt bør ikke tage to doser samtidigt som erstatning for en glempt dosis. Den næste dosis skal tages ifølge det aktuelle regime. **Dosering CLD:** Der skal indhentes trombocytaltal inden administration af Doptelet samt på dagen for indgrebet for at sikre en tilstrækkelig stigning i trombocytaltal og fravær af en uventet høj stigning i trombocytaltal hos ptt med kendte risikofaktorer for tromboemboli eller ptt med svært nedsat leverfunktion. Interferonpræparater kan reducere trombocytaltallet, hvilket der skal tages højde for ved samtidig administration af Doptelet. Den anbefalede daglige dosis er baseret på patientens trombocytaltal. Doseringen skal påbegyndes 10-13 dage inden det planlagte indgreb. Ptt skal have indgrebet foretaget 5-8 dage efter den sidste dosis. Ved trombocytaltal  $< 40 \times 10^9/l$ : 60 mg (3 tbl) 1 gang dagligt i 5 dage. Ved trombocytaltal  $\geq 40$  til  $< 50 \times 10^9/l$ : 40 mg (2 tbl) 1 gang dagligt i 5 dage. Doptelet bør ikke tages i mere end 5 dage. **Dosering ITP:** Brug den lavest nødvendige dosis Doptelet til at opnå og bevare et trombocytaltal  $\geq 50 \times 10^9/l$  som påkrævet til at reducere blødningsrisikoen. Brug ikke Doptelet til at normalisere trombocytaltallet. I kliniske studier steg trombocytaltallet generelt inden for 1 uge efter start af Doptelet, og faldt inden for 1 til 2 uger efter seponering. Indledende dosisprogram: Den anbefalede startdosis af Doptelet er 20 mg (1 tbl) en gang dagligt. **Overvågning og dosisjustering:** Trombocytaltallet skal vurderes mindst en gang ugentligt efter påbegyndt behandling, indtil der opnås et stabilt trombocytaltal  $\geq 50 \times 10^9/l$  og  $\leq 150 \times 10^9/l$ . Overvågning af trombocytaltallet to gange ugentligt skal udføres i løbet af de første behandlingsuger hos ptt, der får Doptelet alene en eller to gange ugentligt. Overvågning to gange ugentligt skal også udføres efter dosisjustering i løbet af behandlingen. Da der er en mulig risiko for trombocytaltal over  $400 \times 10^9/l$  i løbet af de første behandlingsuger, skal ptt nøje overvåges for tegn eller symptomer på trombocytose. Når et stabilt trombocytaltal er opnået, skal der måles trombocytaltal mindst månedligt. Efter seponering af Doptelet skal der måles trombocytaltal ugentligt i mindst 4 uger. Dosisjusteringer baseres på trombocytaltalresponset, og Doptelet skal tages fra 1 gang dagligt til 1, 2 eller 3 gange ugentligt (se tabel 2 og 3 i produktresuméets pkt. 4.2). En daglig dosis på 40 mg (2 tbl) må ikke overstiges. Doptelet kan administreres i tillæg til andre ITP-lægemidler. Trombocytaltallet skal overvåges, når Doptelet kombineres med andre lægemidler til behandling af primær ITP for en vurdering af, om dosis af det ene eller begge lægemidler skal nedsættes. Startdosis af Doptelet skal reduceres/øges, når det bruges samtidigt med en moderat eller stærk dobbelt CYP2C9 og CYP3A4/5 hæmmer/induktor, og reduktion/øgning bør overvejes for ptt, der får en moderat eller stærk CYP2C9-hæmmer/induktor. Startdosis for hæmmere: 20 mg (1 tbl) 3 gange ugentligt og for induktorer: 40 mg (2 tbl) en gang dagligt. Trombocytaltallet skal overvåges, og Doptelet dosis skal justeres efter behov hos ptt, som starter på de ovennævnte hæmmer/induktorer, mens de får Doptelet. Seponering: Doptelet skal seponeres, hvis trombocytaltallet ikke stiger til  $\geq 50 \times 10^9/l$  efter 4 uger ved den maksimale dosis på 40 mg (2 tbl) en gang dagligt eller, hvis trombocytaltallet er over  $250 \times 10^9/l$  efter 2 uger ved 20 mg (1 tbl) en gang ugentligt. Særlige populationer: Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ptt  $\geq 65$  år, hos ptt med nedsat nyrefunktion eller hos ptt med let eller moderat nedsat leverfunktion. Der forventes ikke dosisjustering hos ptt med svært nedsat leverfunktion, men behandling bør kun indledes hos denne ptt-gruppe, hvis den forventede fordel opvejer de forventede risici. Avatrombopag-eksponering kan stige hos ptt med CYP2C9\*2- og CYP2C9\*3-polymorfismer, der medfører tab af funktion. Børn under 18 år: Sikkerhed og virkning er ikke klarlagt. **Kontraindikationer:** Overfølsomhed over for avatrombopag eller et eller flere hjælpestoffer. **Bivirkninger CLD:** Alm. bivirkninger: Træthed. Ingen kendte allergiske reaktioner. **ITP:** Meget alm. bivirkninger: Hovedpine, træthed. Alm. bivirkninger: Trombocytopeni, anæmi, splenomegali, hyperlipidæmi, nedsat appetit, svimmelhed, ubehag i hovedet, migræne, paræstesi, hypertension, epistaksis, dyspnø, kvalme, diarré, opkastning, smerter i øverste del af maven, flatulens, udslæt, akne, petekier, kløe, artralgi, rygsmerter, ekstremitetsmerter, myalgi, muskuloskeletale smerter, asteni, forhøjet blod sukker, forhøjet trombocytaltal, nedsat blod sukker, forhøjet antal triglycerider i blodet, forhøjet lactadehydrogenase i blodet, nedsat trombocytaltal, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet gastrin i blodet. Ingen kendte allergiske reaktioner. For information om ikke almindelige bivirkninger henvises til det fulde produktresumé\*. Særlige advarsler og forsigtighedsregler\*: Trombotiske/tromboemboliske hændelser: Ptt med CLD vides at have øget risiko for tromboemboliske hændelser. Der er rapporteret portvenetrombose med øget hyppighed hos ptt med CLD, som havde trombocytaltal  $> 200 \times 10^9/l$ , og som fik en tromboepoietinreceptoragonist. Hos ptt med ITP opstod der tromboemboliske hændelser hos 9 ud af 128 Doptelet-behandlede ptt (7%). Doptelet er ikke undersøgt hos ptt med tidligere tromboemboliske hændelser. Den potentielt øgede risiko for trombose skal overvejes ved administration til ptt med kendte risikofaktorer for tromboemboli, herunder men ikke begrænset til genetiske protrombotiske tilstande. (feks. faktor V Leiden, protrombin 20210A, antitrombinmangel eller protein C- eller S-mangel), erhvervede risikofaktorer (feks. antifosfolipidsyndrom), fremskreden alder, patienter med langvarige perioder med immobilitet, maligniteter, kontraception og hormonbehandling, kirurgi/traume, fedme og rygning. Bør ikke administreres til ptt med CLD eller ITP som forsøg på at normalisere trombocytaltallet. Svært nedsat leverfunktion: Der foreligger begrænset oplysninger for ptt med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse C, MELD score  $> 24$ ). Doptelet bør kun bruges til disse ptt, hvis den forventede fordel opvejer de forventede risici. Ptt med svært nedsat leverfunktion skal have understøttende behandling i overensstemmelse med klinisk praksis i form af nøje overvågning for tidlige tegn på forværet eller nyt udbrud af hepatisk encefalopati, ascites og tendens til trombose eller blødning ved hjælp af overvågning af leverfunktionstests, tests anvendt til vurdering af koagulationsstatus samt billeddannelse af portvaskulatur efter behov. Ptt med Child Pugh klasse C leversygdom skal evalueres for en uventet høj stigning i trombocytaltal på dagen for indgrebet. Anvendelse til ptt med CLD, som skal have foretaget invasive indgreb: Formålet med behandling med Doptelet er at øge trombocytaltallet. Benefit risk profilen for indgreb, som ikke specifikt var medtaget i de kliniske studier, er sandsynligvis sammenlignelig, men virkning og sikkerhed er ikke blevet fastlagt ved større operationer som for eksempel laparotomi, torakotomi, åben hjertekirurgi, kraniotomi eller nytt ekscision af organer. Doptelet forlænger ikke QT-intervallet i nogen klinisk relevant grad ved dosis på hhv. 40 og 60 mg. Forsigtighed skal dog udvises, når Doptelet administreres samtidigt med moderate eller stærke dobbelte CYP3A4/5 og CYP2C9 hæmmere, eller med moderate eller stærke CYP2C9-hæmmere. Der skal også udvises forsigtighed hos ptt med polymorfismer af CYP2C9, som medfører tab af funktion. Recidiv af trombocytopeni vil sandsynligvis forekomme hos ITP ptt ved seponering af Doptelet med øget blødningsrisiko inden for 2 uger hos de fleste ptt og i nogle tilfælde resulterende i øget blødning. Der er øget blødningsrisiko, hvis behandling med Doptelet seponeres ved tilstedeværelse af antikoagulantia eller antitrombotiske midler. Ptt skal nøje overvåges for et fald i trombocytaltal og behandles medicinsk for at undgå blødning ved seponering. I så tilfælde anbefales det, at ITP behandling genoptages i overensstemmelse med aktuelle behandlingsretningslinjer. Øget retikulín i knoglemarv kan formodes ved morfologiske ændringer i de perifere blodlegemer, og kan påvises ved en knoglemarvsbiopsi. Det anbefales at foretage morfologiske celleforandringer ved hjælp af perifer blodudstrykning og komplet blodtælling (CBC) inden og under behandlingen med Doptelet. Ved tab af virkning og unormale udstrykninger bør Doptelet seponeres og yderligere undersøgelser igangsættes. Doptelet må ikke bruges uden for kliniske studier til behandling af trombocytopeni, der skyldes myelodysplastisk syndrom (MDS). Der er en teoretisk bekymring for, at tromboepoietinreceptoragonister kan stimulere progression af eksisterende hæmatologiske maligniteter som feks. MDS. En ITP-diagnose hos voksne og ældre ptt bør bekræftes ved udelukkelse af andre kliniske tilstande med forekomst af trombocytopeni, især skal diagnosen MDS udelukkes. Det bør overvejes at udføre knoglemarvsaspiration og -biopsi i løbet af sygdommen og behandlingen, især hos særlige ptt-grupper. Samtidig administration med interferonpræparater: Interferonpræparater kan reducere trombocytaltallet, og der skal tages højde for dette ved samtidig administration af Doptelet. **Lactose:** Dette lægemiddel bør ikke anvendes til ptt med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption. **Allergi:** Ingen kendte allergiske reaktioner. **Interaktioner:** Samtidig brug af Doptelet og P-gp-hæmmer medfører ikke anbefaling om dosisjustering. Trombocytaltallet skal overvåges, når Doptelet kombineres med andre lægemidler til behandling af ITP for at undgå trombocytaltal, der er uden for det anbefalede interval. **Graviditet:** Doptelet bør ikke anvendes under graviditeten og til fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontrception. **Amning:** Det er ukendt, om avatrombopag/metabolitter udskilles i modermælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. **Pakninger og priser:** Doptelet 20 mg, filmovertrukne tabletter: 10, 15 og 30 stk. Dagsaktuel pris kan findes på [www.medicinpris.dk](http://www.medicinpris.dk). Tilskud: Ej tilskud. Udlevering: BEC. Indehaver af markedsføringstilladelsen: Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Sverige. \* Produktresuméet er omskrevet og forkortet ift. til det godkendte produktresumé, dateret 04.03.2024. Fuldt produktresumé kan rekvireres hos Swedish Orphan Biovitrum A/S, Sorgenfrivej 17, 2800 Lyngby, tlf. 32 96 68 69 eller ses på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>. NP-33978 marts 2024

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger

**Indikationer:** Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel). ALTUVOCT kan anvendes til alle aldersgrupper.

**Dosering og administration\*:** Behandling bør ske under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofili. Efter passende træning i korrekt injektionsteknik kan patienten selv injicere ALTUVOCT, eller patientens omsorgsperson kan give det, hvis lægen vurderer, at det er hensigtsmæssigt. **Monitorering af behandlingen:** Patienter kan respondere individuelt på faktor VIII, hvilket viser sig ved forskelle i halveringstider og ge nfinding. Dosis baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige eller overvægtige patienter. Monitorering af faktor VIII-niveauer med henblik på dosisjustering er normalt ikke nødvendig under rutinemæssig profylakse. I tilfælde af større kirurgi eller livstruende blødning er det nødvendigt at bestemme faktor VIII-niveauer for at blive vejledt om dosis og hyppighed af gentagne injektioner. Når der anvendes en 1trins-koagulationsanalyse baseret på *in vitro*-tromboplastintid (aPTT) til bestemmelse af faktor VIII-aktiviteten i patientens blodprøver, kan resultaterne af faktor VIII-aktiviteten i plasma påvirkes signifikant af både aPTT-reagenstypen og den referencestandard, der anvendes i analysen. Der kan også være signifikante forskelle mellem analyseresultater opnået med en aPTT-baseret 1trins-koagulationsanalyse og den kromogene analyse i henhold til Ph. Eur. Dette er vigtigt især ved skift af laboratorium og/eller reagenser anvendt til analysen. Det anbefales at anvende en valideret 1trins-koagulationsanalyse til at bestemme faktor VIII i plasma for ALTUVOCT. En Actin-FSL-baseret 1trins-koagulationsanalyse blev anvendt under hele den kliniske udvikling. I henhold til fundene fra en komparativ analyse af kliniske studieprøver skal resultater, opnået med en kromogen analyse, deles med 2,5 for at approksimere patientens faktor VIII-aktivitet. Desuden indikerede et feltstudie, der sammenlignede forskellige aPTT-reagenser, ca. 2,5 gange højere faktor VIII-aktivitetsniveauer under anvendelse af Actin-FS i stedet for Actin-FSL i 1trins-koagulationsanalysen og ca. 30 % lavere resultater ved anvendelse af SynthASil. **Dosering:** Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af faktor VIII-manglen, blødningsstedet og omfanget af blødningen samt af patientens kliniske tilstand. Antallet af administrerede enheder af faktor VIII udtrykkes i internationale enheder (IU), som er relateret til den gældende WHO-koncentratstandard for faktor VIII-præparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma udtrykkes enten som en procentdel (i forhold til normalt humant plasma) eller i IU (i forhold til en international standard for faktor VIII i plasma), hvor sidstnævnte er at foretrække. En IU faktor VIII-aktivitet er ækvivalent med mængden af faktor VIII i én ml normalt humant plasma. For en dosis på 50 IU faktor VIII pr. kg legemsvægt estimeres den forventede *in vivo*-plasmagenfindning i faktor VIII-niveau udtrykt som IU/dl (eller % af normalen) ved hjælp af den følgende formel: Estimeret stigning i faktor VIII-niveauet (IU/dl eller % af normalen) = 50 IU/kg × 2 (IU/dl pr. IU/kg). **Behandling ved behov:** Anbefalet ALTUVOCT-dosis til behandling ved behov, kontrol af blødningsepisoder og perioperativ behandling er 50 IU/kg legemsvægt givet som enkeltdose. Yderligere doser kan overvejes efter 2-3 dage. For detaljerede doseringsoplysninger for yderligere doser henvises til tabel 1: Guide til ALTUVOCT-dosering til behandling af blødningsepisoder og kirurgiske indgreb, som findes på side 5 i produktresumet. **Profylakse:** Den anbefalede dosering til rutinemæssig profylakse til voksne og børn er 50 IU/kg ALTUVOCT administreret én gang ugentligt. **Særlige populationer:** **Ældre:** Der er begrænset erfaring hos patienter ≥ 65 år. Doseringsanbefalingerne er de samme som for patienter < 65 år. **Pædiatrisk population:** Doseringsanbefalingerne er de samme som for voksne. **Administration:** Intravenøs anvendelse efter rekonstitution. Hele ALTUVOCT-dosis skal injiceres intravenøst i løbet af 1 til 10 minutter fastlagt ud fra patientens komfortniveau. **Kontraindikationer:** Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne. **Bivirkninger\*:** **Oversigt over sikkerhedsprofilen:** Overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brændende og sviende fornemmelse på injektionsstedet, kulderystelser, rødme, generaliseret urticaria, hovedpine, nældefeber, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse, opkastning, hvæsende vejrtrækning) er blevet observeret i sjældne tilfælde og kan i nogle tilfælde føre til svær anafylaksi (herunder shock). Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med ALTUVOCT. Hvis sådanne inhibitorer forekommer, vil tilstanden manifestere sig som utilstrækkeligt klinisk respons. I sådanne tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter. Hyppigheden af bivirkninger er baseret på kliniske fase III-studier med 277 tidligere behandlede patienter (PTP'er) med svær hæmofili A, hvoraf 161 (58,2 %) var voksne (18 år og ældre), 37 (13,4 %) var unge (12 til < 18 år), og 79 (28,5 %) var børn under 12 år. Der blev rapporteret bivirkninger hos 111 (40,1 %) af de 277 forsøgspersoner, der blev behandlet med rutinemæssig profylakse eller behandling ved behov. **Meget alm. bivirkninger:** Hovedpine (herunder migræne) og artralgi. **Alm. bivirkninger:** Opkastning, eksem, udsætt (herunder makulopapuløst udsætt), urticaria (herunder papuløst urticaria), smerter i ekstremiteterne, rygsmerte og pyreksi. **Ikke alm. bivirkninger:** Reaktionen på injektionsstedet (herunder hæmatom og dermatitis på injektionsstedet). **Pædiatrisk population:** Der blev ikke observeret nogen aldersspecifikke forskelle i bivirkninger mellem pædiatriske og voksne patienter. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler\*:** **Sporbarhed:** For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres. **Overfølsomhed:** Allergiske overfølsomhedsreaktioner er mulige med ALTUVOCT. Patienterne skal instrueres om omgående at afbryde anvendelsen af lægemidlet og kontakte lægen, hvis der opstår symptomer på overfølsomhedsreaktioner. Patienterne bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder urticaria, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. I tilfælde af anafylaktisk shock skal standardbehandling af anafylaktisk shock iværksættes. **Inhibitorer:** Dannelse af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII er en kendt komplikation ved behandling af patienter med hæmofili A. Disse hæmmere er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod prokoagulationsaktiviteten af faktor VIII, som kvantificeres i Bethesda-enheder (BE) pr. ml plasma ved hjælp af den modificerede analyse. Risikoen for udvikling af inhibitorer er korreleret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering for faktor VIII. Risikoen er størst inden for de første 50 eksponeringsdage, men fortsætter i hele livet, selvom denne risiko ikke er almindelig. Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer. Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-præparater overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved hjælp af passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede plasmaniveauer af faktor VIII-aktivitet ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer. **Monitorering af laboratorieprøver:** Hvis den kromogene analyse eller 1trins-koagulationsanalysen med Actin-FS anvendes, skal resultatet deles med 2,5 for at approksimere patientens faktor VIII-aktivitetsniveau. Det skal bemærkes, at denne konverteringsfaktor kun udgør et estimat (forholdet mellem gennemsnitlig kromogene analyse/1trins-koagulationsanalyse Actin-FSL: 2,53; SD: 1,54; Q1: 1,98; Q3: 2,96; N=3 353). **Kardiovaskulære hændelser:** Hos patienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsbehandling med faktor VIII øge den kardiovaskulære risiko. **Kateterrelaterede komplikationer:** Hvis det er nødvendigt at anlægge et centralt venekateter (CVK), skal risikoen for CVK-relaterede komplikationer overvejes, herunder lokale infektioner, bakteriemæti og trombose på kateterstedet. **Pædiatrisk population:** De angivne advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn. **Interaktioner:** Der er ikke rapporteret interaktioner mellem human koagulationsfaktor VIII (rDNA) og andre lægemidler. **Fertilitet, graviditet og amning:** Der er ikke udført reproduktionsstudier hos dyr med faktor VIII. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder foreligger der ikke data angående anvendelse af faktor VIII under graviditet og amning. Derfor bør faktor VIII kun anvendes under graviditet og amning, hvis det er absolut nødvendigt. **Overdosering:** Der er ikke rapporteret symptomer på overdosering med human koagulationsfaktor VIII (rDNA). **Pakninger og priser:** ALTUVOCT pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning findes i styrker 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU og 4000 IU og alle styrker i en pakning indeholdende 1 htgl. med pulver og en fyldt glassprøjte med solvens. Dagsaktuel pris kan findes på [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk) **Tilskud:** Ej tilskud. **Udlevering:** Begrænset. **Indehaver af markedsføringstilladelsen:** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). SE-112 76 Stockholm, Sverige. **Ansvarlig for markedsføring:** Swedish Orphan Biovitrum A/S, Sorgenfrivej 17, 2900 Lyngby

De med \*-markerede afsnit er omskrevet og forkortet ift. det godkendte produktresumé. Fuldt produktresumé kan rekvireres hos Swedish Orphan Biovitrum A/S, Sorgenfrivej 17, 2800 Lyngby, tf.:32966869 eller ses på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>

Udarbejdet den 24. juli 2024

# Optimal behandling af embolic stroke of undetermined source (ESUS)

■ Af: **Mette Foldager Hindsholm** & **Marie Louise Schmitz**, afdelingslæger, Stroke sengeafsnit, Aarhus Universitetshospital

## Stroke ætiologi

Valg af sekundær profylaktisk antitrombotisk behandling efter stroke afhænger af stroke-ætiologi, og omfatter trombocythæmmere (primært hjertemagnyl og clopidogrel) og antikoagulansbehandling (AK-behandling) med DOAC (direkte orale antikoagulantia) eller VKA (vitamin K-antagonister). Som udgangspunkt anvendes trombocythæmmere ved non-kardioemboliske strokes og AK-behandling ved kardioemboliske strokes.<sup>1</sup> Traditionelt inddeles ætiologien til et iskæmisk stroke efter TOAST-klassifikationen publiceret i 1993 (Figur 1).<sup>2</sup> Ifølge TOAST-klassifikationen klassificeres et stroke uden klar ætiologi (fx kardioemboli, storkarssygdom eller småkarssygdom) (figur 1) som et *kryptogent* stroke, og denne form for stroke udgør en stor subgruppe, ca. 30% af alle iskæmiske strokes.<sup>3</sup> Kryptogene strokes omfatter også patienter, hvor der identificeres flere konkurrerende årsager til stroke (fx tilstedeværelse af både atrieflimmer (AFLI) og storkarssygdom) samt patienter, som ikke er fuldt udredt (Figur 2).

I 2014 blev der præsenteret en subgruppeklassificering til kryptogene strokes, nemlig *Embolic Stroke of Undetermined Source* (ESUS).<sup>4</sup> Denne betegnelse understreger, at de fleste kryptogene strokes (op mod 80-90%), som ikke er lakunære, og hvor fuld udredning er uden relevant arteriel stenose, kardiell embolikilde eller anden identificerbar ætiologi, faktisk er emboliske (figur 2).<sup>4,5</sup> Da ESUS som ætiologisk subgruppe blev introduceret, mente man, at ESUS repræsenterer en gruppe af stroke-patienter med sandsynlig kardiell stroke-ætiologi, men hvor udredning ikke har identificeret den specifikke kardielle årsag.

## Sekundær profylakse ved ESUS

Guidelines anbefaler, at de fleste patienter med et non-kardioembolisk stroke, inklusiv patienter med et kryptogent stroke, får sekundær profylaktisk behandling med trombocythæmmere. Men til trods for relevant forebyggende behandling har patienter med kryptogent stroke høj risiko for nyt stroke,<sup>6</sup> og studier har fundet, at særligt ESUS-patienter har en højere risiko for yderligere stroke (5% pr. år) sammenlignet med patienter med anden kendt stroke-ætiologi.<sup>7</sup>

AK-behandling (både VKA og DOAK) er i randomiserede studier fundet at være superior til aspirin i forebyggende behandling af stroke ved AFLI.<sup>8</sup> Dette har ført til spekulationer om, hvorvidt AK-behandling er en mere effektiv forebyggende behandling af nyt stroke hos patienter med ESUS, en hypotese, som siden er blevet testet i flere klinisk randomiserede studier.

**AK-behandling  
(både VKA og DOAK) er i  
randomiserede studier fundet  
at være superior til aspirin i  
forebyggende behandling  
af stroke ved AFLI.**

**I 2014 blev der præsenteret en subgruppeklassificering til kryptogene strokes, nemlig Embolic Stroke of Undetermined Source. Denne betegnelse understreger, at de fleste kryptogene strokes, som ikke er lakunære, og hvor fuld udredning er uden relevant arteriel stenose, kardiell embolikilde eller anden identificerbar ætiologi, faktisk er emboliske.**

I WARSS-studiet<sup>9</sup> fra 2001 undersøgte man effekten af VKA sammenlignet med aspirin hos stroke-patienter uden kardioembolisk ætiologi. Studiet omfattede 2200 patienter, som blev randomiseret til behandling med enten warfarin eller aspirin. Her fandt man ikke, at behandling med warfarin var bedre end aspirin til forebyggelse af nyt iskæmisk stroke eller død (HR 1.13; 95% CI, 0.92-1.38). Der var heller ingen signifikant forskel i blødningskomplikationer mellem grupperne. Det samme gjorde sig gældende i en post-hoc subgruppeanalyse af patienter med kryptogene strokes.<sup>10</sup>

## DOAC behandling ved ESUS

Flere store studier har sidenhen undersøgt, hvorvidt forebyggende behandling med DOAC kunne være mere effektiv i forebyggelsen af nyt stroke hos patienter med ESUS.

I NAVIGATE ESUS<sup>11</sup> fra 2018 randomiserede man 7200 patienter med ESUS til behandling med rivaroxaban eller aspirin. Studiet blev stoppet før tid, fordi en interim analyse fandt, at rivaroxaban ikke var forbundet med nedsat risiko for nyt stroke sammenlignet med aspirin (HR 1.07; 95% CI, 0.87-1.33), men derimod var forbundet med øget risiko for blødning (herunder intrakraniell blødning) (HR 2.72; 95% CI, 1.68-4.39).

RE-SPECT ESUS studiet<sup>12</sup> fra 2019 undersøgte effekten af behandling med dabigatran sammenlignet med aspirin hos knap 5400 patienter med nyligt ESUS. Dette studie påviste heller ikke nedsat risiko for nyt stroke ved behandling med dabigatran sammenlignet med aspirin (HR 0.85, 95% CI, 0.69-1.03). Blødningskomplikationsraten var den samme for dabigatran som for aspirin (HR 0.98, 95% CI, 0.60-1.60).

## ESUS: Embolic Stroke of Undetermined Source

Endnu et studie i rækken, ARCADIA, fra 2023, undersøgte igen, hvorvidt DOAC (denne gang apixaban) er mere effektivt til forebyggelse af stroke hos patienter med ESUS sammenlignet med aspirin. Man indsnævrede dog inklusionskriterierne og inkluderede kun patienter, som ud over ESUS også havde en form for kardiell påvirkning (defineret ved EKG markør for abnorm atrieaktivitet, stort venstre atrium ved EKKO eller serum NT-proBNP > 250). Disse markører for atrie dysfunktion er associeret til AFLI og har i studier været fundet associeret til øget risiko for iskæmisk stroke, også hos patienter uden AFLI.<sup>13</sup> ARCADIA var, som de foregående to DOAC-studier, ikke i stand til at vise en gavnlig effekt af apixaban sammenlignet med aspirin. Begge grupper havde lige store stroke-rater og blødningskomplikationer.

Endelig har et tysk randomiseret studie (ATTICUS)<sup>14</sup> fra 2023 forsøgt at undersøge, hvorvidt apixaban overfor aspirin kunne reducere mængden af nye iskæmiske læsioner på 12-måneders follow-up MR-scanninger af hjernen hos patienter med ESUS, som også havde markører for kardiell embolikilde. Studiet måtte ophøre før de 500

planlagte patienter, da inklusionen var for langsommelig. Resultaterne for de 352 inkluderede patienter viste ingen forskel i raten af nye iskæmiske læsioner på MR efter 12 måneder, og raten af blødningskomplikationer var også den samme mellem behandlingsgrupperne.

## Er ESUS fortsat en relevant betegnelse?

De neutrale resultater fra ovenstående randomiserede studier har medført, at der stilles spørgsmålstejn ved, hvorvidt ESUS fortsat er et klinisk relevant koncept. Studie resultaterne tyder på, at kardiel ætiologi i form af subklinisk AFLI formentlig er mindre hyppigt end først antaget i gruppen af ESUS-patienter, og der er siden introduktionen af ESUS i 2014 opnået viden om, at en del ESUS-patienter rent faktisk har aterosklerotisk sygdom i form af ikke-stenoserende forandringer i aorta, hals- eller intrakranielle kar.<sup>15</sup> Der forskes fortsat i de forskellige stroke-mekanismer hos patienter med ESUS, med det mål at identificere (fx via biomarkører) potentielle ESUS-subgrupper, som fx er i særlig høj risiko for fremtidig udvikling af AFLI, og dermed vil have gavn af AK-behandling.

Til trods for at den nuværende definition af ESUS ikke har vist sig at kunne guide den forebyggende behandling hos stroke-patienter med ESUS, så synes betegnelsen fortsat klinisk relevant. ESUS udgør en betydelig andel af alle strokes; således er hver femte stroke kategoriseret som ESUS, og det er meget sandsynligt, at yderligere forskning inden for feltet vil kunne identificere ESUS-subgrupper, som vil have gavn af AK-behandling frem for trombocythæmmere som bedste forebyggende behandling. Med den viden, vi har tilgængelig på nuværende tidspunkt, kan AK-behandling ikke anbefales som forebyggende behandling hos ESUS-patienter generelt. Der er i den kliniske hverdag kun få enkeltstående tilfælde, hvor man efter gentagne strokes hos patienter med ESUS vil anbefale AK-behandling.

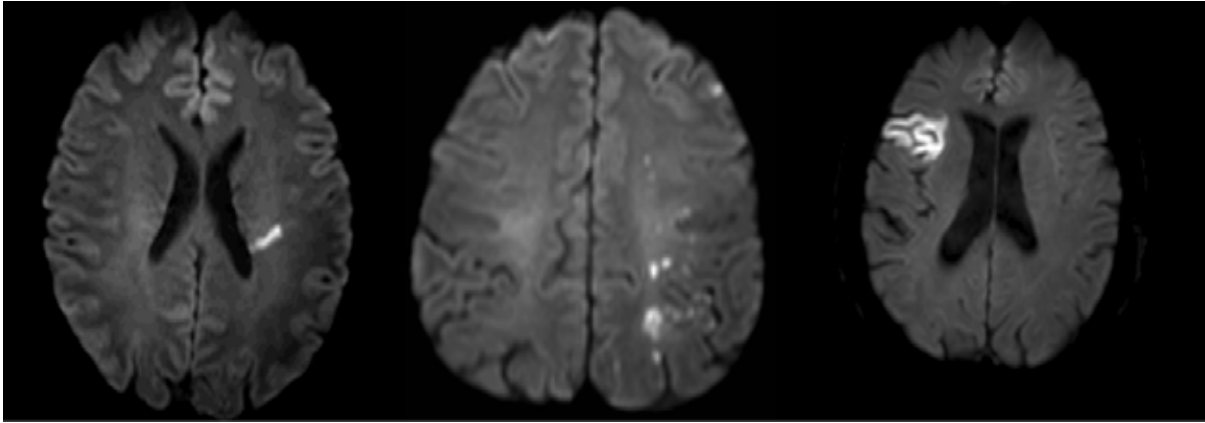
**Med den viden, vi har tilgængelig på nuværende tidspunkt, kan AK-behandling ikke anbefales som forebyggende behandling hos ESUS-patienter generelt.**

## Referencer

1. Forebyggende behandling efter iskæmisk apopleksi og TCI – NNBV. Accessed October 17, 2024. <https://nnbv.dk/forebyggende-behandling-efter-iskaemisk-apopleksi-og-tci/>
2. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41. doi:10.1161/01.STR.24.1.35
3. Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, Okin PM, Furie KL. Cryptogenic Stroke. *Circulation Research*. 2017;120(3):527-540. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308447
4. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429-438. doi:10.1016/S1474-4422(13)70310-7
5. Saver JL. CLINICAL PRACTICE. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2065-2074. doi:10.1056/NEJMcp1503946
6. Putaala J, Nieminen T, Haapaniemi E, et al. Undetermined stroke with an embolic pattern—a common phenotype with high early recurrence risk. *Annals of Medicine*. 2015;47(5):406-413. doi:10.3109/07853890.2015.1057612
7. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2017;48(4):867-872. doi:10.1161/STROKEAHA.116.016414
8. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(19):2441-2448. doi:10.1001/jama.288.19.2441
9. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al. A Comparison of Warfarin and Aspirin for the Prevention of Recurrent Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(20):1444-1451. doi:10.1056/NEJMoa011258
10. Sacco RL, Prabhakaran S, Thompson JLP, et al. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(1):4-12. doi:10.1159/000092331
11. Hart RG, Sharma M, Mundt H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(23):2191-2201. doi:10.1056/NEJMoa1802686
12. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(20):1906-1917. doi:10.1056/NEJMoa1813959
13. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2016;47(3):895. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012004
14. Geisler T, Keller T, Martus P, et al. Apixaban versus Aspirin for Embolic Stroke of Undetermined Source. *NEJM Evidence*. 2023;3(1):EVIDoa2300235. doi:10.1056/EVIDoa2300235
15. Ntaios G, Wintermark M, Michel P. Supracardiac atherosclerosis in embolic stroke of undetermined source: the underestimated source. *European Heart Journal*. 2021;42(18):1789-1796. doi:10.1093/eurheartj/ehaa218

FIGUR 1

### Typiske infarkt mønstre ved forskellige stroke ætiologier

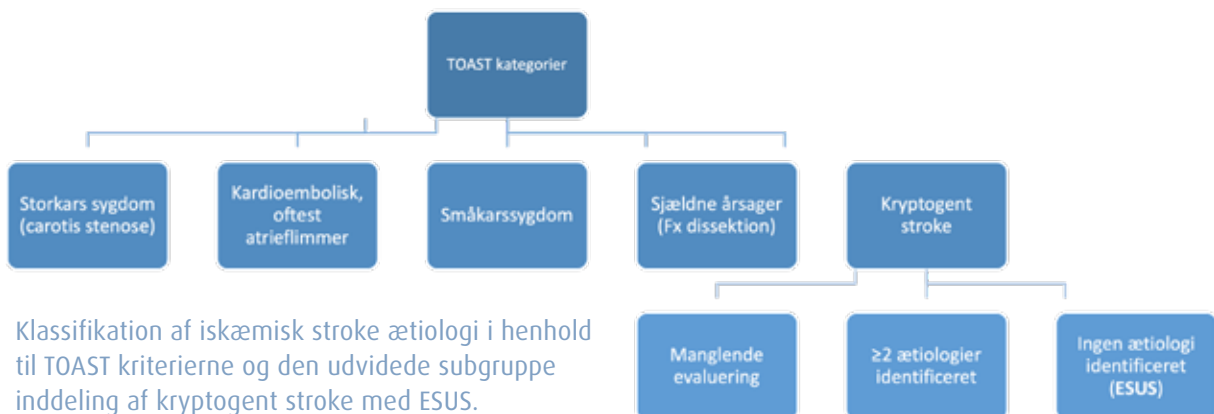


MR skanning af hjernen med diffusionsvægtet sekvens (DWI) som viser et typisk infarkt mønster for henholdsvis småkarssygdom (yderst til venstre), storkarssygdom (carotisstenose) og kardioemboli (til højre).

I den kliniske hverdag er der kun få enkeltstående tilfælde, hvor man efter gentagne strokes hos patienter med ESUS vil anbefale AK-behandling.

FIGUR 1

### Kategorisering af iskæmisk stroke ætiologi



# Svækket fibrinolyse som prædikator for mortalitet hos intensivpatienter

■ Af: **Julie Stengaard Brewer<sup>1</sup>, Christine Lodberg Hvas<sup>2,3</sup>, Julie Brogaard Larsen<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

<sup>2</sup>Intensiv Øst, Aarhus Universitetshospital

<sup>3</sup>Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

Denne artikel er skrevet med udgangspunkt i følgende publikation:

**Brewer JS, Hvas CL, Hvas AM, Larsen JB. Impaired Whole-Blood Fibrinolysis is a Predictor of Mortality in Intensive Care Patients. TH Open 2024 Mar 28;8(1):e164-e174.**

## Baggrund

Dysregulation af det fibrinolytiske system anses i stigende grad for at spille rolle i udviklingen af sepsis-induceret koagulopati (SIC) – en hyppig komplikation ved sepsis. SIC er karakteriseret ved en global aktivering af koagulationssystemet med udvikling af tromber i de små kar og samtidigt forbrug af koagulationsfaktorer, hvilket øger risikoen for blødning. Selvom patofysiologien bag SIC er kompleks og endnu ikke fuldt forstået, tyder det på, at svækket fibrinolyse i forbindelse med sepsis bidrager til komplikationer som mikrotromber, organ dysfunktion og øget dødelighed.<sup>1</sup>

Vi har begrænsede muligheder for at måle fibrinolyse. Eksisterende metoder til måling af fibrinolyse inkluderer måling af cirkulerende fibrinolytiske plasmaproteiner og plasmabaserede clot-lyse assays. Dog er disse analyser på grund af manglende automatisering og standardisering dårligt egnede til rutinemæssig klinisk anvendelse.

I kontrast hertil er viskoelastiske hæmostatiske tests, herunder ROTEM<sup>®</sup> (roterende tromboelastometri) og TEG<sup>®</sup> (tromboelastografi), implementeret i laboratorier verden over. ROTEM<sup>®</sup> og TEG<sup>®</sup> kan detektere udtalt hyperfibrinolyse og guide behandling med tranexamsyre hos den blødende

patient. Dog er de mest udbredte standardprotokoller (for ROTEM<sup>®</sup>: EXTEM<sup>®</sup>, INTEM<sup>®</sup>, HEPTEM<sup>®</sup> samt FIBTEM<sup>®</sup>) designet til diagnostik af blødende patienter, og dermed er de ikke sensitive for hypofibrinolyse hos den enkelte patient, da de inkluderer 0% lysis i deres referenceinterval.

I de senere år er der blevet udviklet TEG<sup>®</sup>- og ROTEM<sup>®</sup>-analyser modificeret med vævsplasminogenaktivator (tPA). Tilsætningen af tPA stimulerer fibrinolysen og muliggør derved påvisning af hypofibrinolyse. Vores forskningsgruppe har opsat en sådan tPA-modificeret ROTEM<sup>®</sup>-test baseret på standard EXTEM<sup>®</sup>-reagenser,<sup>2</sup> som vi her har testet i en population af intensivpatienter med og uden sepsis.

**Eksisterende metoder til måling af fibrinolyse inkluderer måling af cirkulerende fibrinolytiske plasmaproteiner og plasmabaserede clot-lyse assays.**

Vores forskningsgruppe har opsat en tPA-modificeret ROTEM®-test baseret på standard EXTEM®-reagenser, som vi har testet i en population af intensivpatienter med og uden sepsis.

## Formål

Formålet med dette studie var at anvende den nye ROTEM-tPA®-analyse til at måle den fibrinolytiske kapacitet hos sepsispatienter indlagt på intensivafdeling og sammenligne med andre intensivpatienter uden sepsis samt raske individer. Ydermere ønskede vi at undersøge, hvorvidt svækket fibrinolyse på indlæggelsesdagen var forbundet med dårlige outcomes: Organpåvirkning, tromboemboliske events eller 30-dages mortalitet.

Vi ønskede også at undersøge, hvorvidt svækket fibrinolyse på indlæggelsesdagen var forbundet med dårlige outcomes.

## Metode

### Design og studiepopulation

Studiet er et prospektivt kohortestudie og inkluderede voksne patienter ( $\geq 18$  år), som var indlagt på Intensiv Øst på Aarhus Universitetshospital fra september 2022 til april 2023.

Inklusionskriteriet var forventet intensivindlæggelse over 12 timer. Patienter med tidligere intensivindlæggelse inden for tre måneder eller som var behandlet med fibrinolytika eller antifibrinolytika inden for 24 timer før blodprøvetagning blev ekskluderet. Blodprøver blev taget inden for de første 24 timer efter indlæggelse på intensivafdeling på morgenrunden. Skriftligt informeret samtykke blev indhentet efter blodprøvetagningsproceduren fra patienten eller

nærmeste pårørende og fra en uafhængig intensivlæge. Desuden blev 38 bloddonorer, tilknyttet Afdelingen for Klinisk Immunologi, Aarhus Universitetshospital, inkluderet som raske kontroller.

Patienterne blev stratificeret i grupper baseret på tilstedeværelsen af sepsis i henhold til Sepsis-3-kriterierne. Kliniske data, længden af intensivindlæggelsen, venøse tromboemboliske events samt 30-dages mortalitet blev registreret.

### Laboratoriemetoder

ROTEM®-tPA analysen blev udført som tidligere beskrevet<sup>2</sup>. Forklaring af ROTEM®-parametre er vist i figur 1. Rutine-blodprøver for organfunktion og koagulation blev foretaget og er gengivet i originalartiklen.<sup>3</sup>

### Statistisk analyse

Det primære endepunkt var forskellen i LT mellem sepsis- og non-sepsis patienter. Da vi fandt nedsat fibrinolytisk kapacitet hos ikke kun sepsispatienter, men også hos gruppen af nonsepsis-patienter, definerede vi derefter sekundære endepunkter: At undersøge sammenhængen mellem LT og mortalitet, tromboemboliske events  $< 30$  dage, samt organsvigt udtrykt ved SOFA-score i den samlede intensivkohorte.

38 bloddonorer, tilknyttet Afdelingen for Klinisk Immunologi, Aarhus Universitetshospital, blev inkluderet som raske kontroller.

## Resultater

I alt blev 310 patienter screenet mhp. inklusion. Heraf blev 159 inkluderet: 30 patienter med sepsis og 129 uden sepsis. Sepsis- og nonsepsis-patienter havde sammenlignelige SAPS III- og SOFA-scoringer samt arteriel laktat ved indlæggelse på intensivafdelingen, mens sepsispatienterne havde højere DIC-score (3 (2-4) mod 2(2-3)). Sepsispatienterne havde værre kliniske outcomes med højere 30-dages mortalitet (40% mod 19%) og udvikling af venøse tromboemboliske events (20% mod 5%). Forekomst af blødning i de første syv dage af indlæggelsen var ens i de to grupper (tabel 1).

**Nonsepsis-gruppen var kendetegnet ved svækket fibrinolyse i forhold til raske individer.**

### ROTEM®-tPA i sepsis og nonsepsis-patienter

Resultatet af ROTEM®-tPA-analysen præsenteres i figur 2. Sepsispatienter adskilte sig væsentligt fra nonsepsis-patienter på alle målte ROTEM®-parametre, og var generelt karakteriseret ved en svækket fibrinolyse sammenlignet med både nonsepsis-patienter og raske individer. Blandt andet var median LT forlænget hos sepsispatienter (3600 sek. vs. 3374 sek.), og en større andel af sepsispatienterne havde LT over 97,5-percentilen for raske individer (80% vs. 57%).

Inden for gruppen af nonsepsis-patienter varierede den fibrinolytiske kapacitet fra normal til alvorligt svækket. Således var nonsepsis-gruppen kendetegnet ved svækket fibrinolyse i forhold til raske individer, men dog ikke i samme grad som sepsisgruppen.

### Sammenhæng mellem kliniske outcomes og fibrinolyse

Den samlede kohorte på 159 intensivpatienter blev stratificeret efter tilstedeværelsen af svækket fibrinolyse, defineret som LT over 97,5-percentilen for raske individer. Størstedelen af patienterne (61%) havde svækket fibrinolyse med en LT over 97,5-percentilen, mens de resterende patienter (39%) havde normal fibrinolyse med LT under 97,5-percentilen. Patienter med svækket fibrinolyse havde højere SOFA-scoringer og mere udtalt organpåvirkning, herunder højere arteriel laktat end patienter med normal fibrinolyse. Detaljerede kliniske parametre og laboratorieresultater kan ses i Brewer et al. 2024.<sup>3</sup>

**Inden for gruppen af nonsepsis-patienter varierede den fibrinolytiske kapacitet fra normal til alvorligt svækket.**

30 dages-mortaliteten var 23% for den samlede kohorte, og svækket fibrinolyse var associeret med en øget risiko for død inden for 30 dage (OR=3,52 (95%CI: 1.51-9.27)). I multivariat analyse inkluderende SAPS-III-score, SOFA-score, DIC-score samt svækket fibrinolyse, var svækket fibrinolyse associeret med en 2,3 gange (95% CI: 0.83-6.69) højere risiko for død inden for 30 dage (tabel 2).

Kaplan-Meier-analyse viste en signifikant lavere overlevelsesrate blandt patienter med svækket fibrinolyse (69% vs. 89%, p=0.009), som vist i figur 3. Patienter med svækket fibrinolyse havde desuden flere tilfælde af venøse tromboemboliske events (11% vs. 3%, OR=3.84 (95% CI: 0.87-17.8)) inden for 30 dage og længere indlæggelser på intensivafdeling.

## Diskussion

Studiets hovedfund var en markant nedsat fibrinolyse hos sepsispatienter sammenlignet med nonsepsis-patienter, målt med den nyudviklede ROTEM®-tPA-analyse. Vi fandt desuden, at intensivpatienter generelt havde en nedsat fibrinolyse sammenlignet med raske individer, uanset om de havde sepsis eller ej. Patienter med svækket fibrinolyse på første dag af intensivindlæggelsen havde tre gange større risiko for venøs trombose og næsten tre gange højere mortalitet. Dette understreger fibrinolysens rolle ved kritisk sygdom, og fremhæver ROTEM®-tPA som en klinisk relevant analyse til måling af fibrinolyse.

**Studiets hovedfund var en markant nedsat fibrinolyse hos sepsispatienter sammenlignet med nonsepsis-patienter, målt med den nyudviklede ROTEM®-tPA-analyse.**

Svækket fibrinolyse korrelerede med organdysfunktion og øget mortalitet i den samlede intensivpopulation. Det er værd at bemærke, at sammenhængen mellem hypofibrinolyse og mortalitet fortsat var til stede, selv efter udelukkelse af sepsispatienter fra analysen. Dette indikerer, at den fundne sammenhæng ikke alene kan forklares ved den højere dødelighed i sepsisgruppen. Sammenhæng mellem mortalitet og svækket fibrinolyse målt med tPA-modificeret TEG er ligeledes fundet i andre studier af patienter med hæmoragisk shock og levertransplantationsmodtagere,<sup>4,5</sup> hvilket understøtter den kliniske relevans af viskoelastiske tests med tPA.

**Svækket fibrinolyse korrelerede med organdysfunktion og øget mortalitet i den samlede intensivpopulation.**

Vi er, så vidt vi ved, de første til at undersøge sammenhængen mellem venøs trombose og hypofibrinolyse ved hjælp af et modificeret viskoelastisk assay. Tidligere studier har rapporteret en sammenhæng mellem trombose og hypofibrinolyse vurderet med plasma-baserede assays.<sup>6</sup> Vores resultater viste en odds ratio på mere end 3 for udvikling af venøs tromboemboli hos intensivpatienter med svækket fibrinolyse sammenlignet med dem med normal fibrinolyse. På trods af det brede konfidensinterval, indikerer resultaterne en væsentlig øget risiko for venøs tromboemboli for kritisk syge patienter med svækket fibrinolyse. Det er muligt at ROTEM®-tPA også kan have værdi ved at vurdere risikoen for VTE i andre populationer.

**Vi er, så vidt vi ved, de første til at undersøge sammenhængen mellem venøs trombose og hypofibrinolyse ved hjælp af et modificeret viskoelastisk assay.**

**Det er vigtigt at fremhæve, at vi har fundet en association mellem svækket fibrinolyse og negative outcomes, men ikke nødvendigvis har påvist en årsagssammenhæng.**

Styrkerne ved dette studie inkluderer en stor og divers intensivpopulation samt en systematisk indsamling af detaljerede kliniske og biokemiske data. Dog er der visse begrænsninger. For det første var det en enkeltcenter-studie med en relativt lille sepsisgruppe (n=30), og for at øge generaliserbarheden af vores resultater, er validering i større kohorter nødvendig. Endvidere var det, grundet den relativt sjældne forekomst af trombose og mortalitet, ikke muligt at udføre statistiske analyser for at justere for mulige confounders. Slutteligt er det vigtigt at fremhæve, at vi har fundet en association mellem svækket fibrinolyse og negative outcomes, men ikke nødvendigvis har påvist en årsagssammenhæng.

**ROTEM®-tPA-analysen har potentiale til på sigt at forbedre både den tidlige diagnostik og behandling af dysreguleret fibrinolyse, hvilket muliggør mere individualiseret terapi.**

Konkluderende viser vores resultater, at ROTEM®-tPA er et både sensitivt og anvendeligt værktøj til vurdering af fibrinolytisk kapacitet hos kritisk syge patienter. Svækket fibrinolyse på første dag af intensivindlæggelsen var forbundet med både øget mortalitet og risiko for venøs tromboemboli hos intensivpatienter. Således har ROTEM®-tPA-analysen potentiale til på sigt at forbedre både den tidlige diagnostik og behandling af dysreguleret fibrinolyse, hvilket muliggør mere individualiseret terapi.

TABEL 1

### Kliniske scores, forekomst af blødning, VTE og død blandt sepsis og nonsepsis-patienter

Characteristics	Sepsispatienter (n=30)	Nonsepsis-patienter (n=129)
SAPS III score ved indlæggelse	63 (48-79)	60 (46-73)
SOFA score dag 1	9 (7-11)	9 (5-11)
Arteriel laktat ved indlæggelse (mmol/L)	1.7 (1.0-2.8)	1.6 (1.1-3.5)
DIC score	3 (2-4)	2 (2-3)
DIC score $\geq$ 5	6 (20%)	5 (4%)
SIC score	3 (2-4)	-
Septisk shock	16 (53%)	-
VTE inden for 30 dage	6 (20%)	7 (5%)
Blødning inden for 7 dage, WHO blødningsscore $\geq$ 1	21 (70%)	89 (69%)
Mortalitet inden for 30 dage	12 (40%)	25 (19%)

Kontinuerte data er vist som median (interkvartil range), kategoriske variable som antal (procent).

Forkortelser: SAPS, Simplified Acute Physiology Score; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; VTE, Venøs Tromboembolisme; WHO, World Health Organisation; ICU, Intensive Care Unit.

TABEL 2

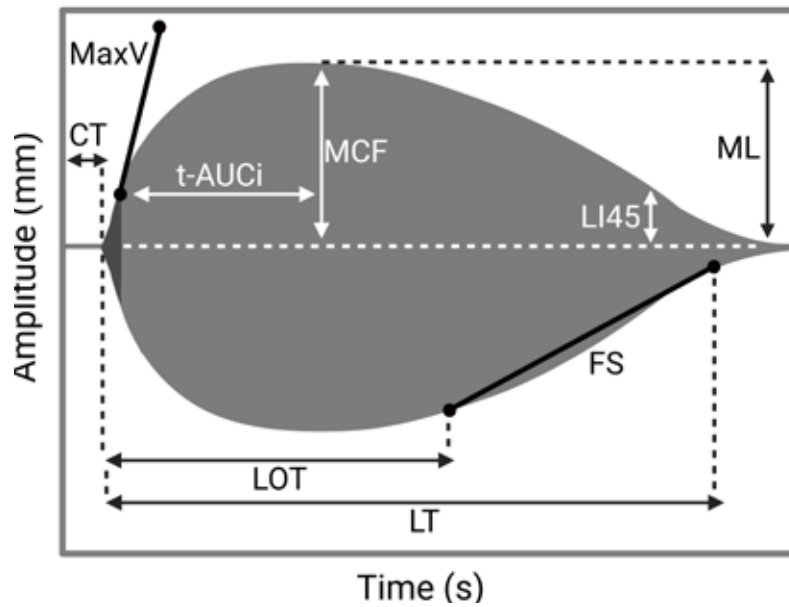
### Odds ratio for 30-dages mortalitet med multivariat logistisk regression

Parameter	OR (95% CI)	p
SAPS III score, pr. 1 point stigning	1.04 (1.01-1.08)	0.01
SOFA score, pr. 1 point stigning	1.28 (1.08-1.54)	<0.01
ISTH DIC score, pr. 1 point stigning	0.94 (0.61-1.44)	0.77
Svækket fibrinolyse <sup>a</sup>	2.26 (0.83-6.69)	0.12

<sup>a</sup>Defineret som LT>50 min. Forkortelser: LT, lysis time; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; DIC, dissemineret intravaskulær koagulation; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis.

**FIGUR 1**

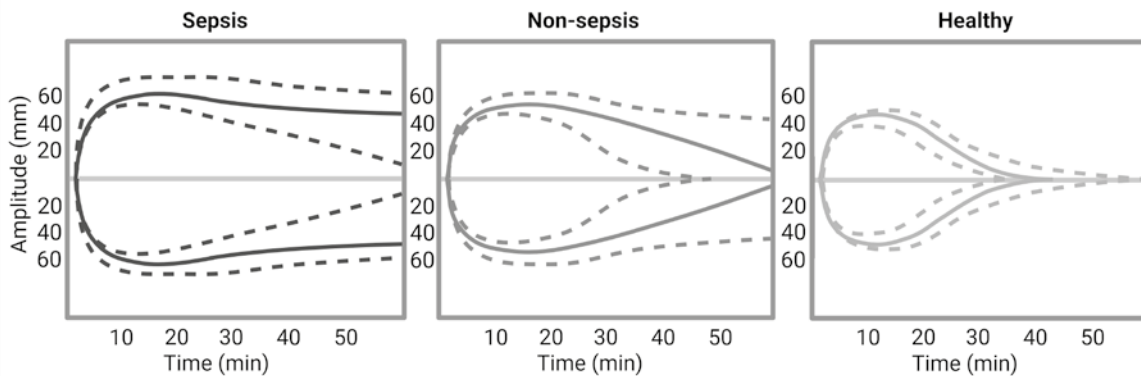
**ROTEM®-parametre**



CT: Clotting Time (s, tiden til en amplitude på 2 mm er nået); MCF: Maximum Clot Firmness (mm, den maksimale amplitude); MaxV: Maximum Velocity (mm/min, den maksimale clot-formationshastighed); LI45: Lysis Index 45 (% af MCF amplitude 45 min efter CT); ML: Maximum Lysis (% maksimal lyse); LOT: Lysis Onset Time (s, tid fra CT til 15% fald i amplitude fra MCF); LT: Lysis Time (s, tid fra CT til clot tæthed er faldet til 10% af MCF); t-AUCi: Time to attain maximal clot amplitude after reaching maximal clot formation velocity (min, tid fra MAXV-t til MCF-t); FS: Fibrinolysis Speed (mm/min, hastigheden af clottets nedbrydning mellem LOT and LT). Gengivet fra Brewer et al. 2024.

**FIGUR 2**

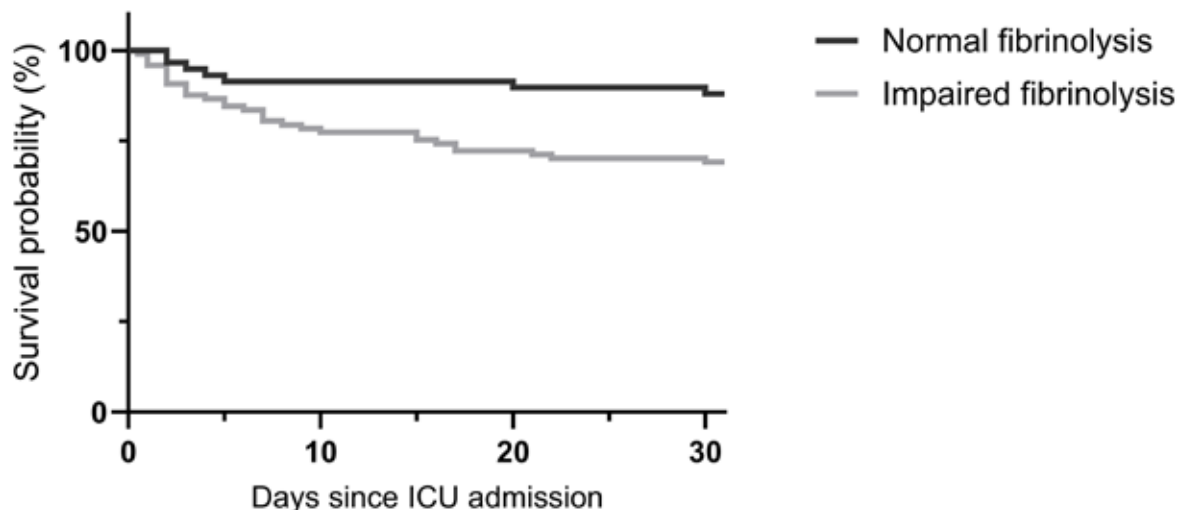
**Resultatet af ROTEM®-tPA-analysen**



Illustrationer af ROTEM®-tPA®-kurver for sepsispatienter, nonsepsis-patienter og raske individer. Median ROTEM®-kurver er vist som solide linjer, mens stiplede linjer repræsenterer interkvartilbredden. Figuren er lavet med Biorender.com. Gengivet fra Brewer et al. 2024

FIGUR 3

## Kaplan-Meier kurven



Sandsynlighed for overlevelse for 62 patienter med normal fibrinolyse (LT  $\leq$ 50 min) og 97 patienter med svækket fibrinolyse (LT  $>$ 50 min). Gengivet fra Brewer et al. 2024.

**Konkluderende viser vores resultater, at ROTEM®-tPA er et både sensitivt og anvendeligt værktøj til vurdering af fibrinolytisk kapacitet hos kritisk syge patienter.**

## Referencer

1. Larsen JB, Hvas AM. Fibrinolytic Alterations in Sepsis: Biomarkers and Future Treatment Targets. *Semin Thromb Hemost* 2021;47(5):589-600. (In eng). DOI: 10.1055/s-0041-1725096.
2. Larsen JB, Hvas CL, Hvas AM. Modified Rotational Thromboelastometry Protocol Using Tissue Plasminogen Activator for Detection of Hypofibrinolysis and Hyperfibrinolysis. *Methods Mol Biol* 2023;2663:763-773. (In eng). DOI: 10.1007/978-1-0716-3175-1\_51.
3. Brewer JS, Hvas CL, Hvas AM, Larsen JB. Impaired Whole-Blood Fibrinolysis is a Predictor of Mortality in Intensive Care Patients. *TH Open* 2024;8(1):e164-e174. (In eng). DOI: 10.1055/a-2270-7673.
4. Moore H, Moore E, Gonzalez E, et al. Reperfusion Shutdown: Delayed Onset of Fibrinolysis Resistance after Resuscitation from Hemorrhagic Shock Is Associated with Increased Circulating Levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Postinjury Complications. *Blood* 2016;128:206-206. DOI: 10.1182/blood.V128.22.206.206.
5. Moore HB, Saben J, Rodriguez I, et al. Postoperative fibrinolytic resistance is associated with early allograft dysfunction in liver transplantation: A prospective observational study. *Liver Transpl* 2023;29(7):724-734. (In eng). DOI: 10.1097/lvt.0000000000000075.
6. Lisman T. Decreased Plasma Fibrinolytic Potential As a Risk for Venous and Arterial Thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2017;43(2):178-184. (In eng). DOI: 10.1055/s-0036-1585081.

# NORDCOAG COPENHAGEN

DENMARK 2025 10-12 SEPTEMBER

DSTH WELCOMES YOU TO THE 58ND NORDIC COAGULATION MEETING



**SAVE THE DATE**

10-12 SEPTEMBER 2025  
IN COPENHAGEN  
DENMARK

“I forbindelse med min ph.d. var jeg heldig at få bevilliget Steen Husted's Mindelegat fra DSTH til at besøge en forskningsgruppe i Innsbruck, Østrig”

*Tua Gyldenholm*



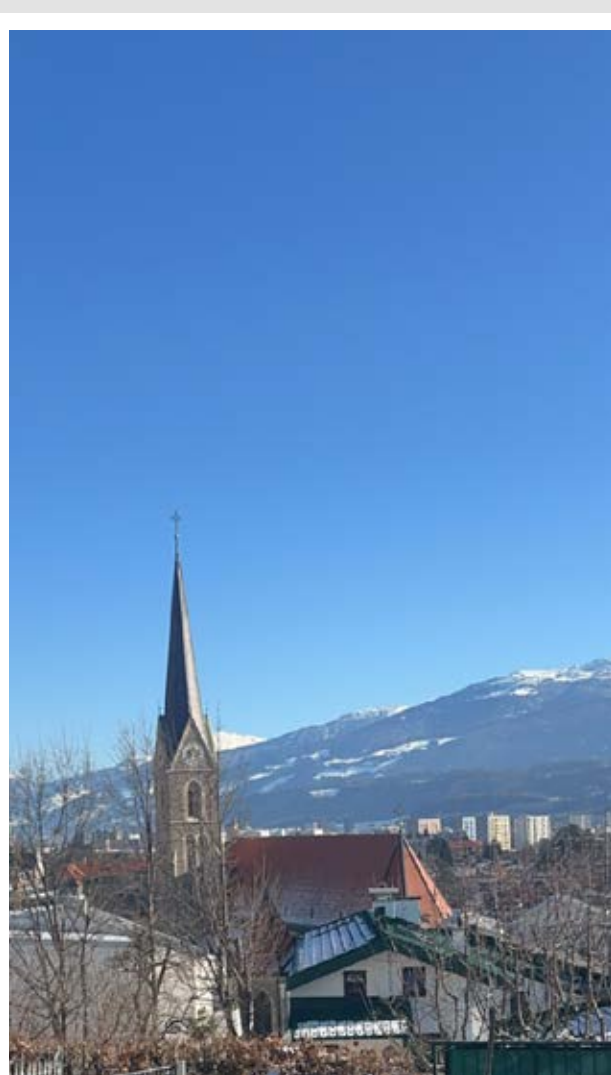
# Laviner og konfokalmikroskopi – et forskningsophold i Innsbruck

■ Af: **Tua Gyldenholm**, læge og ph.d.-studerende. Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

**I forbindelse med min ph.d. var jeg heldig at få bevilliget Steen Hustedts Mindelegat fra DSTH til at besøge en forskningsgruppe i Innsbruck, Østrig. Forskningsgruppen har udviklet en helt særlig analyse, hvor de ved hjælp af konfokalmikroskopi undersøger *ex vivo* dannelse af fibrin-netværk i plasma.**

Dannelsen og opløsningen af fibrin kan undersøges på flere forskellige yderst veletablerede måder som f.eks. ved måling af fibrinogenkoncentration eller nedbrydningsproduktet fibrin d-dimer. Disse analyser giver imidlertid ingen oplysninger om selve karakteren af det netværk, de klæbrige fibrintråde danner. I de seneste år er der kommet ny viden, der tyder på at tætheden og strukturen af fibrin-netværket har betydning for stabiliteten af dette, og muligvis derfor kan have betydning for hæmostasen. Indtil videre er det kun få forskningsgrupper, der arbejder på at udvikle analyser, der kan undersøge disse netværk. Særligt kan nævnes polske Anette Undas' gruppe, der har opsat en in house-protokol der ved hjælp af flowmålinger af væskestrømning gennem dannede fibrin-netværk undersøger tætheden af disse. Denne analyse giver dog ingen visuel information om netværkenes karakter, og det er her, gruppen fra Innsbruck kan bidrage.

Dannelsen og opløsningen af fibrin kan undersøges på flere forskellige yderst veletablerede måder som f.eks. ved måling af fibrinogenkoncentration eller nedbrydningsproduktet fibrin d-dimer.



*Udsigt over Innsbruck på en smuk, skyfri dag.*



*Innsbruck ligger indeklemmt mellem spektakulære bjerge. Lavinefaren i området er høj, og byen beskyttes derfor af både lavinehegn og -sprængninger i de tidlige morgentimer.*

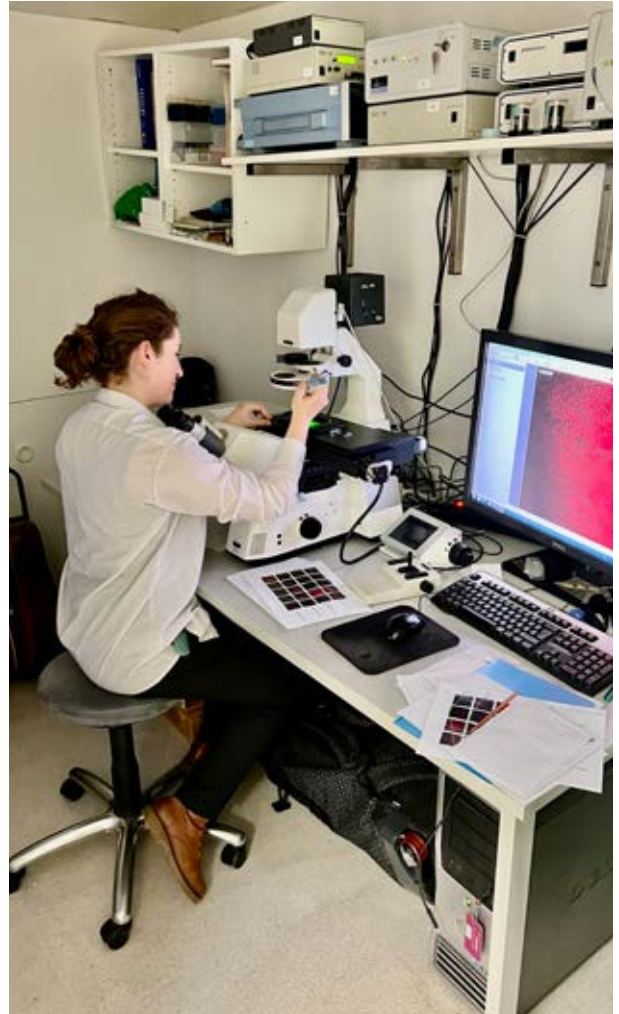
Anæstesiolog Dietmar Fries leder en forskningsgruppe i Innsbruck bestående af biologer, molekylærmedicinere og læger. Her har de stor ekspertise og erfaring med konfokalmikroskopi af væv og plasma. De har udviklet en protokol, hvor et fibrin-bindende protein mærket med en fluorofores tilsættes centrifugerede, optøede eller friske plasmaprøver. Koagulationen initieres med en aktivator, og fluorofores binder så til det i prøven dannede fibrin. De dannede fibrin-netværk kan herefter ses i et konfokalmikroskop. Analysen har en stor fordel i forhold til tidligere protokoller, da det fluorescerende stof kan binde sig til fibrin efterhånden som det dannes i prøven, og ikke skal konjugeres til eksogent fibrin, der derefter må tilsættes prøven. Dette betyder at de visualiserede netværk forhåbentlig i højere grad afspejler patientens in vivo evne til clotdannelse.

En forskningsgruppe i Innsbruck har de stor ekspertise og erfaring med konfokalmikroskopi af væv og plasma. De har udviklet en protokol, hvor et fibrin-bindende protein mærket med en fluorofores tilsættes centrifugerede, optøede eller friske plasmaprøver.

Koagulationen initieres med en aktivator, og fluroforen binder så til det i prøven dannede fibrin. De dannede fibrin-netværk kan herefter ses i et konfokalmikroskop.



*De frosne prøver ankommer - heldigvis stadig frosne.*



*Undertegnede ved mikroskopet, i gang med at opsætte en billedserie*

Min ph.d.-afhandling undersøger, om forlænget tromboseprofylakse efter operation for oesophagus-cancer nedsætter risikoen for venøs tromboemboli.

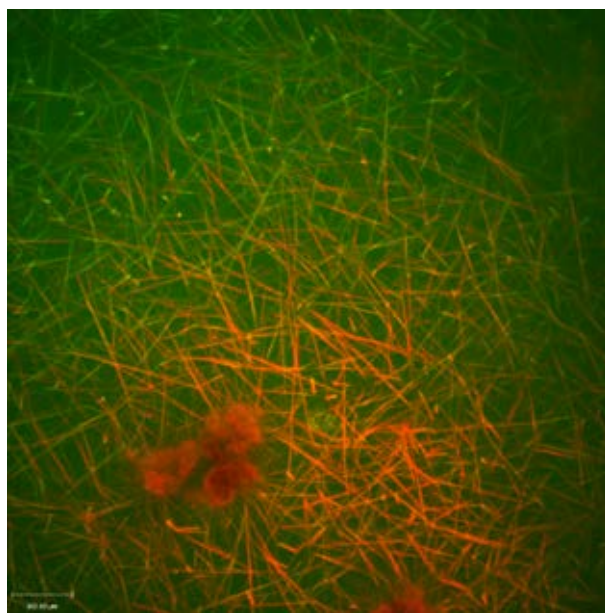
Min ph.d.-afhandling undersøger, om forlænget tromboseprofylakse efter operation for oesophagus cancer nedsætter risikoen for venøs tromboemboli. Vi er derfor meget interesserede i at undersøge så mange facetter af cloddannelsen som muligt hos patienterne. Steen Husted's Mindelegat gav mig mulighed for at rejse til Innsbruck med et udvalg af patientprøver og lære at tage billederne under kyndig supervision af Martin Hermann fra Innsbruck-gruppen, der har mangeårig erfaring med konfokalmikroskopi, og som har været helt central i metodens udvikling. Det at kunne være fysisk til stede gav en hel unik mulighed for at lære metoden, som ikke havde været muligt via samarbejde over mail og online-møder. Opholdet hos gruppen gav mig også mulighed for at opleve et andet forskningsmiljø og -kultur, hvilket helt klart har gjort at jeg voksede som forsker. Kontak-

ten til gruppen har også medført, at jeg har fået lov til at hjemtage deres metode til Blodprøver og Biokemi på Aarhus Universitetshospital, hvor jeg aktuelt arbejder med at sætte den op. Jeg samarbejder desuden med en gruppe matematikere om at opsætte og validere en metode til kvantificering og beskrivelse af de dannede netværk. Håbet er, at dette kan gøre fortolkning af billedmaterialet mere ensrettet og objektivt. Jeg håber, at dette arbejde bærer frugt, så metoden kan komme i brug hos de trombose- og hæmostaseforskere i Danmark, der måtte være interesserede heri.

**En stor tak til DSTH for at give mig legatet, og dermed muligheden for at bidrage til udviklingen i dette hjørne af vores forskningsfelt.**



*Martin Hermann nyder solen. Konfokalmikroskopi foregår i et lille, mørkt rum, så når man har muligheden for en vandretur i smukke østrigske omgivelser må man gribe den!*



*De første billeder bliver taget. Billedet foroven indeholder desværre en samling trombocytter, der gør analyse svær. Men smukt ser det nu ud.*

Opholdet hos gruppen gav mig mulighed for at opleve et andet forskningsmiljø og -kultur, hvilket helt klart har gjort at jeg voksede som forsker.

WWW.DSTH.DK

# VI HAR FÅET NY HJEMMESIDE



## Nemt og overskueligt

DSTH har fået ny hjemmeside, som fungerer på alle gængse platforme. Hjemmesiden er overskuelig og det er nemt at navigere rundt mellem de forskellige sider.

## Nyttig information

På hjemmesiden finder du relevante nyheder, genveje til diverse applikationer, info om medlemskab, bestyrelsen, kommende arrangementer og meget andet.

# Organisering af blødnings- og koagulationsrådgivningen i Danmark

## Baggrund

De 5 regioner organiserer rådgivningen om hæmostase, koagulation, blødning, hæmofili, mm forskelligt, men alle regioner har rådgivende vagtordninger. Nogle forskelle skyldes fordelingen i specialevejledningen, andre skyldes organisatoriske forskelle og traditioner. Nedenfor har repræsentanter fra de 5 regioners blødnings- og koagulationsrådgivning beskrevet, hvordan organiseringen er i netop deres region. Vi håber det giver anledning til eftertanke og sætter gang i en proces om, hvad vi kan lære af hinanden.

## Region Hovedstaden

- Af: **Jakob Stensballe**, Blødningsvagt og **Eva Funding**, Koagulationsvagt og Hæmofilcenter

I Region Hovedstaden varetages rådgivning om blødning og koagulation i tæt tværfagligt samarbejde mellem en række afdelinger på Rigshospitalet; Blodbanken, Afdeling for Blodsygdomme, Afdeling for Børn og Unge, og Klinisk Biokemisk Afdeling. I særligt komplekse tilfælde holdes faste tværfaglige konferencer på faste dage eller akut efter behov.

Der er udarbejdet en algoritme for visitation til rådgivning, der skal sikre enstrengt, nem og direkte adgang til højt specialiseret rådgivning hele døgnet. Hvis den kliniske problemstilling er uafklaret, så ringer man til Blødningsvagten, der visiterer videre til en af de andre specialafdelinger ved behov.

### Blødningsvagt, Blodbanken i Region Hovedstaden (3545 4200)

Blodbanken i Region Hovedstaden har en højt specialiseret transfusionsmedicinsk vagtfunktion, som hele døgnet varetager rådgivning på speciallægeniveau i forbindelse med behandling af patienter med transfusionskrævende eller kritisk blødning. Herunder tilbydes rådgivning på baggrund af funktionelle hæmostase analyser så som Multiplate® og Thrombelastografi (TEG®).

Man ringer direkte til blødningsvagten, hvis det drejer sig om:

- Transfusionsmedicinsk rådgivning hos børn og voksne
- Blødning med transfusionsbehov eller relateret til antitrombotika
- Akut uforklaret blødningstendens
- Akut analyser TEG og Multiplate samt tolkning
- Uafklaret visitation

5 regioner  
har rådgivende  
vagtordninger

5

Region Hovedstaden  
Region Sjælland  
Region Syddanmark  
Region Midtjylland  
Region Nordjylland

### Hæmatologisk Koagulationsvagt, Hæmofilcenter Rigshospitalet (3545 1359)

Afdeling for Blodsygdomme har højt specialiseret funktion i hæmatologi. I dagtimerne tilbyder Hæmatologisk koagulationsvagt specialiseret rådgivning om blødning og trombose samt udredning af patienter med koagulationsforstyrrelser (både blødnings- og trombosetendens). Afdelingen varetager også behandling af voksne patienter med blødersygdom under Hæmofilcenter Rigshospitalet. Uden for dagtimerne kan hæmatologisk vagthavende kontaktes, og den landsdækkende hæmofilivagt rådgiver vagthavende om hæmofili.

Man ringer direkte til Koagulationsvagten (dagtid) eller Afdeling for blodsygdomme (aften/nat weekend), hvis det drejer sig om patienter over 18 år med;

- Hæmofili, von Willebrand sygdom og trombocytdefekter
- Kronisk uforklaret blødningstendens
- Tromboserådgivning
- Blødning hos hæmatologiske patienter

### BørneUngeKlinikkens Bagvagt, Hæmofilcenter Rigshospitalet

Afdeling for Børne og Unge har højt specialiseret funktion indenfor bl.a. pædiatrisk hæmatologi og onkologi, hæmofili og semiintensiv pædiatri. Hæmofilcenter RH hører under afdeling for Børn og Unge for børn op til 18 år og varetager

er udredning og behandling af koagulationsforstyrrelser (blødning og blodpropper). Afdelingen har døgndækkende vagt og rådgivningsfunktion. Vagtlaget understøttes af speciallæger med ekspertfunktion indenfor de respektive fagområder. Den landsdækkende Hæmofilivagt rådgiver vagthavende om hæmofili.

Man ringer direkte til Børn Unge afdelingen, hvis det drejer sig om patienter under 18 år med:

- Hæmofili, von Willebrand sygdom og trombocytdefekter
- Kronisk uforklaret blødningstendens
- Tromboserådgivning

### Klinisk Biokemisk Vagthavende (3545 1397)

Klinisk biokemisk afdeling på Rigshospitalet har en højt specialiseret funktion med hensyn til specialanalyser ved blødersygdom. Afdelingen har desuden regionsfunktion for biokemisk udredning af trombosetilstande. Afdelingen har døgnvagt og bistår med rådgivning omkring analysevalg og fortolkning af svar. Afdelingens vagtlag understøttes af afdelingens overlæger i forhold til konkrete spørgsmål. Man ringer direkte til Klinisk Biokemisk afdeling, hvis det drejer sig om:

- Diagnostik af medfødt eller erhvervet blødersygdom
- Rekvisition eller tolkning af Koagulationsanalyser

## Region Sjælland

■ Af: **Nikolaj Julian Skrøder Nytofte**

I Region Sjælland varetages blødningsudredning, trombofiliudredning, gravide med indikation for antikoagulationsbehandling samt håndtering af sjældne og komplicerede tromboser på Trombose- og AK-Centret på Næstved Sygehus. Derudover har centret telefonrådgivning (koagulationsvagten) om trombose- og hæmostase-relaterede problemstillinger. Disse funktioner varetages i et formaliseret samarbejde med Klinisk Biokemisk Afdeling på Næstved Sygehus og Hæmatologisk Afdeling på Sjællands universitetshospital Roskilde.

Centret håndterer bl.a. blødningsudredning, trombofiliudredning og gravide med indikation for antikoagulationsbehandling.

AK-Klinikkerne på Sjællands Universitetshospital Roskilde, Holbæk Sygehus, Nykøbing Falster Sygehus og Trombose- og AK-Centret varetager antikoagulationsbehandling af patienter med fx atrieflimren eller lungeemboli, mens patienter med dyb venetrombose håndteres i enten AK-Klinikkerne eller i almen praksis. AK-Klinikkerne hjælper også sygehuslæger og almen praksis med planlægning af perioperativ regulering af antitrombotisk behandling. Patienter med indikation for varig vitamin K antagonistbehandling (VKA), f.eks. på grund af mekanisk hjerteklap, moderat-svær mitralstenose, antifosfolipidsyndrom eller svær lever- eller nyresvigt med anden indikation for AK-behandlingen, skal henvises til Trombose- og AK-Centret med henblik på en af følgende:

AK-Klinikkerne hjælper sygehuslæger og almen praksis med planlægning af perioperativ regulering af antitrombotisk behandling.

- AK-Skole med henblik på enten patient self managing (PSM), hvor patienter oplæres i selv at måle og styre deres VKA-behandling eller patient self testing (PST), hvor patienten får udleveret et CoaguCheck apparat og selv kan måle INR, men en AK-sygeplejerske styrer VKA-behandlingen.
- AK-Hjemmepleje-ordningen er for patienter/borgere, som ikke er i stand til selv at komme til læge. Her måler en hjemmesygeplejerske INR i borgerens hjem og indrapporterer via en app til en AK-sygeplejerske, som styrer behandlingen.

Akut blødning, med behov for behandling med blodprodukter og/eller reversering af antitrombotisk behandling, håndteres af vagthavende på Klinisk Immunologisk Afdeling (blødningsvagten) på Næstved Sygehus.

Trombose- og AK-Centret har telefonrådgivning om trombose- og hæmostase-relaterede problemstillinger.

# RÅD

De 5 regioner organiserer rådgivningen om hæmostase, koagulation, blødning og hæmofili

## Region Syddanmark

### ■ Af: Nicolai Helligsøe Bæk

Rådgivningen i Region Syd er delt op i Center for Trombose og Hæmostase samt Hæmostasevagten, begge dele er organiseret under Blodprøver og Biokemi, OUH.

Center for Trombose og Hæmostase modtager henvisninger på patienter til trombofiliudredning, blødningsudredning eller udredning for trombocytdefekter, samt rådgivning om problematikker i relation til blødnings- og trombose risiko hos personer med abnorm blødnings- eller trombose tendens.

Center for trombose og hæmostase kan kontaktes hverdage mellem 08.00-15.24 ellers kontaktes hæmostasevagten. Hæmostasevagten varetager rådgivningen døgnet rundt omkring patienter i antitrombotisk behandling der skal opereres akut/subakut, perioperativ behandling af disse

patienter samt akut analyse af hæmostaseundersøgelser og akut uforklaret blødningstendens.

Vagten er bemandet i dagtid i hverdage af en introduktionslæge i Klinisk Biokemi (med backup fra speciallæger) og aften/nat samt weekend af speciallæger med særinteresse og kompetencer inden for trombose og hæmostase fra klinisk biokemi, kardiologi samt anæstesiologi.

Hæmostasevagten dækker hele Region Syd og kan kontaktes via en vagttelefon eller via kaldebordet på OUH hele døgnet.

Rådgivningen  
i Region Syd er delt op  
i Center for Trombose og Hæmostase  
samt Hæmostasevagten.

## Region Midtjylland

### ■ Af: Johanne Andersen Højbjerg & Trine-Line Korsholm

I Region Midtjylland kan der ved blødende patienter afhængig af problemstilling søges rådgivning ved:

- Vagthavende læge i Blodbank og Immunologi, Aarhus Universitetshospital
- Vagthavende læge i Klinik for Koagulation, Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital
- Vagthavende læge i Blødercenteret, Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital

Der ydes rådgivning vedr. monitorering, herunder tolkning af koagulationsanalyser, med henblik på målrettet, optimal transfusionsbehandling og øvrig hæmostatisk terapi. Alle tre vagtfunktioner er døgndækkede.

**Vagthavende læge i Blodbank og Immunologi (tlf. 24778022) kontaktes for rådgivning i følgende situationer:**

- Blødende traumepatienter.
- Blødende patienter, hvor blødning ikke er kompliceret af trombose, antitrombotisk behandling eller DIC.

**Vagthavende læge i Klinik for Koagulation (tlf. 30922433) kontaktes for rådgivning i følgende situationer:**

- Blødende patienter, der er i aktuel/mistanke om antitrombotisk behandling.
- Blødende patienter, hvor blødning er kompliceret af trombose og/eller DIC.

Vagten dækkes af speciallæger  
med særlig viden

Fra kl. 15.30-08.00 samt weekend/helligdage dækkes koagulationsvagten af et tværgående hold af AUH-speciallæger med særlig viden inden for trombose/hæmostase.

**Blødercenteret (kontakt bagvagt på Blodsygdomme, AUH) varetager behandling af blødning på patienter med følgende diagnoser:**

- Kongenit blødersygdom: Hæmofili A og B, von Willebrands sygdom, mangel på enkeltfaktorer og trombocytdefekter.
- Erhvervet hæmofili A: Autoimmun udløst hæmofili A.

## Region Nordjylland

■ Af: **Thure Haunstrup**

Region Nordjyllands blødningsvagt dækker rådgivning og vejledning indenfor blødnings- og hæmostaseområdet for sygehusene i regionen. Blødningsvagten er døgnbemandet af en speciallæge eller uddannelseslæge (superviseret) i transfusionsmedicin/klinisk immunologi.

Vagten er døgnbemandet af en speciallæge eller uddannelseslæge i transfusionsmedicin/klinisk immunologi.

Rådgivning ydes i forhold til patienter med akutte komplekse blødningsproblematikker både med hensyn til monitorering og målstyret hæmostatisk behandling med blodprodukter og farmaka. Blødningsvagten er forankret på klinisk immunologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.

Afdelingen er ansvarlig for udlevering af erythrocytsuspensioner, frisk frosset plasma, trombocytter, liquid/"ikke frosset" plasma, akutte transfusionspakker (ATP), kryopræcipitatpools, NovoSeven, fibrinogenkoncentrat, Protrombinkompleks koncentrat (PCC), Praxbind o.a.

Afdelingen er ansvarlig for udlevering af frisk frosset plasma, trombocytter, NovoSeven etc.

På regionens øvrige sygehuse sker udlevering i samarbejde med de lokale klinisk biokemiske afdelinger som også forestår blødningsanalyserne lokalt. Udbuddet af blødningsanalyser og paletten af blodprodukter, farmaka og antidoter er tilpasset det enkelte sygehus' størrelse og patientklientel, dog altid med mulig hæmostaserådgivning via vagthavende læge i blødningsvagten.

**Blødningsvagten kan kontaktes via:**  
97 66 55 50 (laboratorie) eller 97 65 40 69 (vagthavende læge)

**Lægefaglig ansvarlig for Region Nordjyllands blødningsvagt:**  
Ledende overlæge Thure Haunstrup,  
kontakt: t.haunstrup@rn.dk

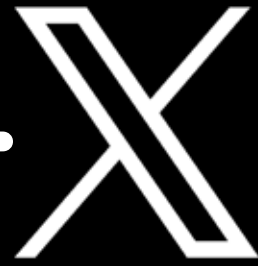
Blødningsvagten er forankret på klinisk immunologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.

## FORSKELLE OG TRADITIONER

De 5 regioner organiserer rådgivningen forskelligt. Nogle forskelle skyldes fordelingen i specialevejledningen, andre skyldes organisatoriske forskelle og traditioner.



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.

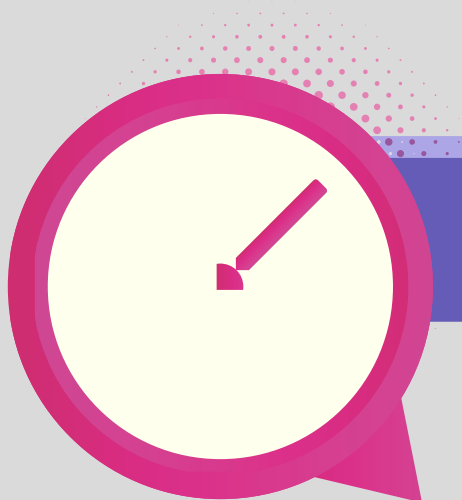
## Tweets

- # 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





## ET DØGN MED AKUTMEDICINEREN

### på Akutafdelingen, Kolding Sygehus

■ Af: **Katrine Baldus Nielsen**, hoveduddannelseslæge, Akutafdelingen, Kolding Sygehus

#### Kl. 07.50

Jeg møder på arbejde i akutafdelingen, og har tid til lige at hyggesnakke med en kollega inden morgenkonferencen starter kl. 8. Vi drøfter bl.a. weekendens planer og et forestående kursus, som vi begge skal deltage i.

#### Kl. 08.15

Vi har fået overlevering fra vagtholdet. Det har egentlig været en fredelig vagt, men der er 2 dårlige patienter i afdelingen, som vi skal prioritere fra morgenstunden. Inden vi går i gang, starter vi dagen med at mødes i vores lægeteams, hvor vi fordeler patienterne imellem os og desuden taler om læringsmål for dagen. En ny introlæge vil gerne lære at lave pleuracentese, og vi aftaler at vi laver proceduren sammen i dag, hvis muligheden byder sig.

#### Kl. 10.00

Jeg er færdig med opfølgning på mine to akutte patienter, som blev indlagt i løbet af natten. Den ene er en 71-årig herre, som er kendt med prostata hypertrofi og hypertension. Han kom ind i et billede af urosepsis, men har stabiliseret sig på væsketerapi og antibiotika. Den anden er en 23-årig kvinde, som kom ind lige i vagtskifte. Hun har smerter og hævelse i sit venstre ben, men er ellers stabil. Jeg får mistanke om, at hun har en DVT og laver en bedside ultralydsscanning af

de dybe vener, som bekræfter mistanken. Hun har hverken åbenlyse permanente eller reversible risikofaktorer for VTE, som f.eks. graviditet, p-piller eller længerevarende immobilisering. Vi drøfter forskellige muligheder for AK-behandling, og hun vælger Xarelto, så hun på sigt kun skal tage det én gang om dagen, hvilket vi begge formoder vil øge hendes compliance med behandlingen. Jeg henviser hende til trombofili udredning pga. hendes unge alder og fravær af risikofaktorer.

#### Kl. 10.30

Vi er godt bemandet i akutafdelingen i dag, og der er endnu ikke noget stort patientindtag. Jeg beslutter derfor at hjælpe med et par patienter i skadestuen. En 89-årig kvinde er kommet ind med kliniske tegn til en hoftenær fraktur. Hendes højre ben er forkortet og udadroteret, og hun har store smerter i hoften. Røntgenbilledet viser en højresidig collum femoris fraktur, og vi får lagt en blokade for at smertedække hende. Jeg får mig en grundig snak med hende, for at afdække hendes funktionsniveau og sikre mig, at der ikke er en anden alvorlig årsag til, at hun er faldet som f.eks. en arytmie eller svær infektion. Det viser sig dog, at hun "blot" er snublet over gulvtæppet i stuen. Jeg sørger for en god perioperativ optimering ved bl.a. at sikre hendes væskeindtag under faste, og vi får også givet hende tranexamsyre, som vi ved nedsætter risikoen for blodtab og senere

transfusion ved traumatiske hoftebrud. Derefter kontakter jeg ortopædkirurgerne, som lægger en operationsplan.

### KI. 11.10

Jeg ser yderligere to patienter i skadestuen. Den ene er en ældre herre med næseblod, og vi måler et højt blodtryk. Blødningen stopper ikke på de mere konservative tiltag, så jeg får lagt en komprimerende næsemeche med ballon, og derefter ophører blødningen. Han bliver kortvarigt til observation for at sikre at løsningen holder, og udskrives derefter til opfølgning hos ØNH-læge. Hans høje blodtryk kan blot skyldes ubehag og det, at han er på sygehuset, men vi taler alligevel om vigtigheden af blodtrykskontrol og planlægger opfølgning hos hans egen læge med en forudgående hjemmeblodtryksmåling for en sikkerhedsskyld.

### KI. 11.50

Jeg går i kantinen efter frokost, da jeg ikke nåede at lave madpakke hjemmefra. Jeg spiser sammen med både læge- og sygeplejekolleger i frokoststuen inden vi går til middagskonference.

### KI. 12.20

Introlægen fra starten af vagten har sidenhen modtaget en patient med svær dyspnø, og da han ultralydsscanner lungerne findes der bilaterale, store pleuraeffusioner. Jeg scanner også patienten og erklærer mig enig i, at en pleuracentese sandsynligvis vil aflaste patienten betydeligt, og forbedre hans vejrtrækning. Vi gennemgår proceduren, herunder om der er nogle relative kontraindikationer. Det er der ikke, og patienten har normale trombocytter og INR. Jeg superviserer introlægen i proceduren, og drænet producerer straks en hel del strågullig væske. Vi sender væsken afsted til diagnostiske test mhp. at afklare årsagen til hans nyopdagede pleuraeffusioner.

### KI. 13.00

Jeg modtager dagens første kritiske kald sammen med en af vores andre introlæger. Det er en 53-årig kvinde med akut indsættende, svær

dyspnø og thorakale smerter. Hun er ikke kendt lungesyg, men har nu en saturation på 82% uden ilt, respirationsfrekvens på 30 og et blodtryk på 87/69. Hendes EKG viser sinustakykardi og tegn til højresidig belastning, og a-gas er med hypoxi, hypokapni og laktat på 9. Vi er alle enige om, at den primære mistanke må være lungeemboli. Vi stabiliserer patienten bedst muligt, og prioriterer at få lavet en hurtig CT-angiografi. I de få minutters ventetid på CT laver vi en fokuseret hjerteultral lyd, som ikke viser tegn til højresidig belastning, men det udelukker ikke en klinisk betydende lungeemboli. Patienten har en høj mortalitetsrisiko med baggrund i hendes nuværende symptomer, og vi vælger derfor at give akut behandling med lavmolekylær heparin. Scanningen viser en moderat stor lungeemboli med infarkt i lungevævet, som vi vurderer udmærket forklarer hendes tilstand. Vi taler med kardiologen, som i samarbejde med intensivisterne overtager det videre behandlingsforløb.

### KI. 14.20

En af vores KBU-læger ringer til mig, for at drøfte en patient. Hun har modtaget en gravid kvinde i 3. trimester med øvre abdominalsmerter og almen sygdomsfølelse, og havde i første omgang tænkt, at der var tale om galdestensanfald eller cholecystitis. Hun er dog bekymret for nogle ret skæve blodprøver. Jeg ser at der er eleveret ALAT, LDH og bilirubin, og trombocytter er faldet til <100. Jeg får mistanke om HELLP syndrom, og dobbelttjekker om der også er tegn til præeklamsi. Kvinden har ingen andre symptomer og har normalt blodtryk, men urinprøven er positiv for protein. Jeg ringer til vores obstetriske vagthavende, som straks ser patienten og planlægger overflytning mhp. forløsning af barnet.

### KI. 14.40

De sidste opfølgninger på tidligere sete patienter rundes af, og jeg siger tak for i dag til de andre kollegaer i akutafdelingen. På vejen hjem fra arbejde hører jeg en god lydbog og har planer om at nå en omgang træning inden dagen er omme.

# Bestyrelsen

**Formand:**

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

**Næstformand:**

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

**Sekretær:**

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

**Kasserer:**

Peter Kampmann  
Cheflæge  
Afdeling for Blodsygdomme  
Rigshospitalet  
Mail: kasserer@dsth.dk

**Kontaktperson vedr. sponsorer:**

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

**Kontaktperson vedr. kurser og møder:**

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

**Kontaktperson vedr. DSTH-Forum:**

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

**Suppleant og kontaktperson vedr. hjemmeside og nyhedsmails:**

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

**Suppleant:**

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

**Suppleant:**

Emil List Larsen  
Læge, ph.d.  
Afdeling for Klinisk Biokemi  
Rigshospitalet

**Suppleant:**

Sabrina Cordua Bech  
Læge, ph.d.  
Hæmatologisk afdeling  
Sjællands Universitetshospital

# Opslagstavle

## Kommende arrangementer

28.-29. marts 2025  
Reykjavik

Nordic Platelet Symposium

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. Dosishyppighed 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  
INDGREB<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>8</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>87</sup>