



DSTH FORUM

#1 2025
Medlemsblad
Dansk Selskab
for Trombose
og Hæmostase

2025



LÆS OM:

SIDE 30

NORDCOAG
I KØBENHAVN
10.-12.
SEPTEMBER

SIDE 8 Præsentation af bestyrelsen 2025

SIDE 10 Trombingeneration og venøs tromboemboli efter cytoreduktiv kirurgi med HIPEC eller minimal invasiv kirurgi for kolorektal cancer

SIDE 17 DSTH-kurser i 'Fagområde Trombose og Hæmostase'

SIDE 18 Hvordan bliver vi bedre til at forebygge venøse tromboser efter operation for esophagus cancer?

SIDE 24 Tromber fra vener – en ny type prøve rammer patologi afdelingerne

SIDE 32 En dag i Neurointerventionen

ØGER TROMBOCYTTALLET* PÅ DAG 8 FOR 65,6% AF PATIENTERNE**^{1,2}

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.¹

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

DEADLINE
FOR INDLEVERING
AF MATERIALE
TIL NÆSTE NR.:
7. MAJ 2025

Indhold

- + Udredning og behandling af patienten med akut blødning 5
- + Præsentation af bestyrelsen 2025 8
- + Trombingeneration og venøs tromboemboli
efter cytoreduktiv kirurgi med HIPEC eller minimal
invasiv kirurgi for kolorektal cancer 10
- + DSTH-kurser i 'Fagområde Trombose og Hæmostase' 17
- + Hvordan bliver vi bedre til at forebygge venøse
tromboser efter operation for esophaguscancer? 18
- + Tromber fra vener - en ny type prøve
rammer patologiafdelingerne 24
- + En dag i Neurointerventionen 32
- + Opslagstavle, bestyrelse og kontaktpersoner 34



DSTHForum

Nr.: 1, 2025
Trykt: Februar 2025
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

Announceinformation

Emil List Larsen
Læge, ph.d.
Afdeling for Klinisk Biokemi
Rigshospitalet
Mail: sponsor@dsth.dk

Grafisk design og layout

Mette Rumpelthiin Bligaard
SOLOMET - Graphic solutions
Mail: 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).¹



Please refer to the SmPC for more information.

Visit 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.^{2,3}

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

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

Udredning og behandling af patienten med akut blødning

■ 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

...bliver omdrejningspunktet for vores næste eftermiddagskursus. Som tidligere skrevet har vi i bestyrelsen ønsket at supplere de vanlige fysiske heldagsmøder to gange årligt med kortere og mere emnefokuserede kurser med mulighed for virtuel deltagelse.

Første prøveballon blev et succesfuldt samarbejde med DSOG om 'Graviditetsrelateret trombose: Risikovurdering, profylakse, udredning og behandling', og vi har nu et nyt og spændende forårsarrangement i støbeskeen sammen med gode kolleger fra Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin – hold øje med vores nye, mobilvenlige hjemmeside, der uændret findes på dsth.dk

Initiativet er ét af flere fra bestyrelsens årlige visionsseminar i januar, der naturligt bl.a. kredsede om NordCoag i København d. 10.-12. september. Vi glæder os vanvittigt meget og håber at se mange af jer til nogle fornøjelige og lærerige dage i fine rammer. Husk at der ikke afholdes hverken forårs- eller efterårsmøde i 2025, så hvis du ikke vil gå glip af faglig opdatering i godt selskab, så sæt kryds i kalenderen og skriv til din skemalægger.

Visionsseminaret gav som altid anledning til at gennemgå og justere arbejdsgangene for Selskabets fagområdekurser, møder, klaringsrapporter, apps samt drøftelse af kommende projekter. DSTH har ganske mange aktiviteter, som varetages af bestyrelsen, hvor vi bl.a. har styrket robustheden med dublering af flere arbejdskasketter, så kasserer mfl. har en 'wingman' mhp. at sikre at overgangene bliver så smidige så muligt, når der er udskiftning på bestyrelsesposter. Et nyt nødvendigt fokuspunkt har været økonomi, da vi, som præsenteret på de seneste generalforsamlinger, har nogle relativt høje faste udgifter og desværre har oplevet en nedgang i indtægterne. Vi har derfor taget en række initiativer, som vil forbedre bundlinjeresultatet

mhp. at vi også fremover kan tilbyde et velskrevet Forum, stærke fagområdekurser, opdaterede klaringsrapporter, gratis apps mv. Hvis du vil hjælpe Selskabet kan du:

- 1) Skaffe et nyt medlem
- 2) Sende en kort mail til sekretar@dsth.dk såfremt du ønsker at modtage et digitalt link til bladet i stedet for det fysiske blad

Fryk og forsendelse af DSTH Forum koster lige nu 50 kr. for hvert medlem. Af hensyn til miljøet og meromkostningerne håber vi, at mange vil være tilfredse med fremover at modtage bladet på mail.

Som skrevet i seneste nummer af Forum har vi fået nyt blod i bestyrelsen, og det var virkelig skønt at mærke diskussionslysten og engagementet fra alle. Den nykonstituerede bestyrelse er præsenteret i dette nummer af Forum, hvor du også kan læse mere om NordCoag og blive klogere på bl.a. trombingeneration og VTE efter behandling for coloncancer og tromboseprofylakse efter operation for oesophagus cancer.

Mange hilsener fra færgen på vej mod familieskitur i Norge – og 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 glemte 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 ≥ 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 trombocytaltalresponsen, 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 hæmmere/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 ≥ 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, ryggsmerter, ekstremitetsmerter, myalgi, muskuloskeletale smerter, asteni, forhøjet blodsukker, forhøjet trombocytaltal, nedsat blodsukker, forhøjet antal triglycerider i blodet, forhøjet lactatdehydrogenase 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 trombopoietinreceptoragonist. 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. (f.eks. faktor V Leiden, protrombin 20210A, antitrombinmangel eller protein C- eller S-mangel), erhvervede risikofaktorer (f.eks. antifosfolipidsyndrom), fremskreden alder, patienter med langvarige perioder med immobilisering, maligniteter, kontraceptiva 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 begrænsede 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 forværrer 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 trombocytaltallet 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 hjerte kirurgi, kraniotomi eller 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 retikulini i knoglemarv kan formodes ved morfologiske ændringer i de perifere blodlegemer, og kan påvises ved en knoglemarvsbiopsi. Det anbefales at foretage morfologiske undersøgelser for Doptelet seponeres og yderligere undersøgelser igangsættes. Doptelet må ikke bruges uden for kliniske studier til trombocytopeni, der skyldes myelodysplastisk syndrom (MDS). Der er en teoretisk bekymring for, at trombopoietinreceptoragonister kan stimulere progression af eksisterende hæmatologiske maligniteter som f.eks. 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 knoglemarvaspiration 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, reduceret lactaseaktivitet eller glucose/galactosemalabsorption. Allergi: Ingen kendte allergiske reaktioner. Interaktioner*: Samtidig brug af Doptelet og P-gp-hæmmere 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 kontraktion. 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.medicinpriser.dk. Tilskud: Ej tilskud. Udlevering: BEGR. 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 enkelt-dosis. 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*:** **Overblik 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 hæmofili-center. 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 hgtl. med pulver og en fyldt glassprøjte med solvens. Dagsaktuel pris kan findes på 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

Præsentation af bestyrelsen 2025

Vi øger kendskabet

DSTH arbejder for at øge kendskabet til trombose- og hæmostasesygdomme.

Selskabets formål fremmes ved afholdelse af videnskabelige møder, symposier og undervisning, ved nedsættelse af udvalg og arbejdsgrupper til varetagelse af særlige opgaver og ved deltagelse i nationalt og internationalt.

FORMAND



ERIK LERKEVANG GROVE
OVERLÆGE, LEKTOR, PH.D., FESC,
HJERTESYGDOMME,
AARHUS UNIVERSITETSHOSPITAL
» FORMAND@DSTH.DK

NÆST- FORMAND



JULIE BROGAARD LARSEN
LÆGE, PH.D.,
BLODPRØVER OG BIOKEMI,
AARHUS UNIVERSITETSHOSPITAL
» NAESTFORMAND@DSTH.DK

SEKRETÆR



SABRINA CORDUA BECH
LÆGE, PH.D.
HÆMTOLOGISK AFD., SJÆLLANDS
UNIVERSITETSHOSPITAL, ROSKILDE
» SEKRETAER@DSTH.DK

KASSERER



PETER KAMPMANN
CHEFLÆGE, AFD. FOR BLODSYG-
DOMME, CENTER FOR KRÆFT OG
ORGANSYGDOMME, RIGSHOSPITALET
» KASSERER@DSTH.DK

JUNIOR- KASSERER



CECILIE UTKE RANK
HOVEDUDDANNELSESLÆGE I
HÆMATOLOGI, PH.D., AFDELING FOR
BLODSYGDOMME, RIGSHOSPITALET
» HJEMMESIDE@DSTH.DK

KURSUS- ANSVARLIG



RASMUS SØGAARD HANSEN
LÆGE, PH.D.
BLODPRØVER OG BIOKEMI,
ODENSE UNIVERSITETSHOSPITAL
» KURSUS@DSTH.DK

SPONSOR- ANSVARLIG



EMIL LIST LARSEN
LÆGE, PH.D.
AFDELING FOR KLINISK BIOKEMI,
RIGSHOSPITALET
» SPONSOR@DSTH.DK

SUPPLEANT OG WEB-ANSVARLIG



AMALIE LAMBERT MØRKVED
LÆGE, PH.D.-STUDERENDE,
HJERTE-, LUNGE-, KARKIRURGI,
AARHUS UNIVERSITETSHOSPITAL
» HJEMMESIDE@DSTH.DK

NYT
MEDLEM



KAZIWA RASOUL
HOVEDUDDANNELSESLÆGE,
HÆMATOLOGISK AFD., SJÆLLANDS
UNIVERSITETSHOSPITAL, ROSKILDE
» HJEMMESIDE@DSTH.DK

BIOGRAFI

Jeg blev valgt ind i bestyrelsen i 2024 som suppleant.

Uddannet cand.med fra Københavns Universitet i 2020.

Trombose og hæmostase interessen blev vækket under mit introduktionsforløb på hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet, hvor jeg også så passionen for området hos de fagområdespecialister, der er ansat der.

Da jeg påbegyndte min hoveduddannelse i 2023 var interessen kun tiltagende for området.

Lige nu sidder jeg med myeloide patienter i mit ambulatorie, hvor mange også har en trombose/hæmostase overbygning for deres hæmatologiske sygdom.

Jeg ser frem til arbejdet og opgaverne i DSTH's bestyrelse og håber at kunne være med til at styrke det tværfaglige samarbejde.

NYT
MEDLEM



BIRGITTE BJØRNHART
AFDELINGSLÆGE, PH.D.
ONKOLOGISK AFDELING,
ODENSE UNIVERSITETSHOSPITAL
» BESTYRELSE2@DSTH.DK

BIOGRAFI

Født 1979. Læge fra Københavns Universitet 2007.

Speciallæge i Klinisk Onkologi 2017.

Ph.d. fra Syddansk Universitet 2022.

Ansæt på Onkologisk Afdeling, OUH med behandling af patienter med lungecancer samt forsker i en post.doc stilling.

Min ph.d. omhandlede netop tromboosescreening af lungecancerpatienter før og under onkologisk behandling.

Aktuelt arbejder vi bl.a. med identifikation af prædiktive blodprøvemarkører for immunmedieret inflammation og cancer associeret trombose på disse patienter. Med håb om at man i fremtiden i højere grad kan forebygge og behandle dette optimalt.

NYT
MEDLEM



STINE DARKNER
AFDELINGSLÆGE, PHD,
KARDIOLOGISK AFDELING,
SJÆLLANDS UNIVERSITETSHOSPITAL,
ROSKILDE

BIOGRAFI

Kandidat fra Syddansk Universitet 2005 og speciallæge i kardiologi 2022. Suppleant til DSTHs bestyrelse 2024.

Jeg har gennem en lang årrække haft særlig interesse for behandling af atrieflimren, lavet klinisk forskning/ph.d. indenfor emnet og derigennem beskæftiget mig med AK-behandling. De sidste 2 år har jeg været en del af AK-klinikken på kardiologisk afd. i Roskilde. Derigennem har jeg beskæftiget mig med og fået endnu større interesse for de mangeartede problemstillinger og sygdomskategorier, der findes indenfor trombose og hæmostase.

DSTHs arbejde er yderst relevant. Jeg håber på at kunne bidrage til det spændende og vigtige tværfaglige samarbejde DSTH yder på tværs af de mange specialer.

Trombingeneration og venøs tromboemboli efter cytoreduktiv kirurgi med HIPEC eller minimal invasiv kirurgi for kolorektal cancer

■ Af: **Mikkel Lundbeck, MD^{1,2,3}, Andreas Engel Krag, MD, PhD^{2,4}, Lene Hjerrild Iversen, MD, DMSc^{2,5}, Birgitte Brandsborg, MD, PhD^{2,6}, Nina Madsen MD⁷, Anne-Mette Hvas, MD, PhD⁸**

¹Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, ²Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

³Ortopædkirurgisk Afdeling, Regionshospitalet Randers, ⁴Plastik- og Brystkirurgi, Aarhus Universitetshospital

⁵Mave- og Tarmkirurgi, Aarhus Universitetshospital, ⁶Bedøvelse og Operation Syd, Aarhus Universitetshospital

⁷Røntgen og Skanning, Aarhus Universitetshospital, ⁸Dekanatet, Aarhus Universitet

Korresponderende forfatter: Mikkel Lundbeck, MD, Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

Baggrund

Venøs tromboemboli (VTE) er en komplikation til kirurgisk behandling af cancer og bidrager betydeligt til en dårlig prognose og øget mortalitet.

Standardbehandlingen af lokaliseret kolorektal cancer er kirurgisk resektion, som for rektumcancer kan suppleres med neoadjuverende kemostråleterapi. I Danmark udføres kolorektal resektioner oftest med minimal invasiv teknik (MIS), som i visse centre kan være robotassisteret.

Ved spredning af kolorektal cancer til peritoneum er cytoreduktiv kirurgi (CRS) det eneste kurativt tilsigtede behandlingstilbud.¹ CRS omfatter åben ekstensiv resektion af alt synligt cancervæv i peritoneum. CRS kan efterfølges af hypertermisk intraperitoneal kemoterapi (HIPEC). HIPEC består af dialysevæske opvarmet til 42-44 °C tilsat kemoterapi, som efter CRS skylles gennem peritoneum.¹ Rationalet bag anvendelse af HIPEC er at ramme efterladte mikroskopiske metastaser efter CRS.¹ Mitomycin C og oxaliplatin er de hyppigst anvendte kemoterapeutika ved HIPEC.

VTE incidensen indenfor 30 dage efter CRS+HIPEC er rapporteret at være op til 14%, mens den efter MIS er cirka 1%.^{2,3} På trods af forskelle i kirurgisk teknik og VTE-risiko tilbydes alle patienter med kolorektal cancer i Danmark forlænget tromboseprofylakse i 28 dage efter kirurgisk behandling. Samtidig er der begrænset viden om perioperative ændringer i koagulation og fibrinolyse efter CRS+HIPEC som primært er undersøgt med rutineanalyser.⁴

VTE incidensen indenfor 30 dage efter CRS+HIPEC er rapporteret at være op til 14%, mens den efter MIS er cirka 1%.

Standardbehandlingen af lokaliseret kolorektal cancer er kirurgisk resektion, som for rektumcancer kan suppleres med neoadjuverende kemostråleterapi. I Danmark udføres kolorektal resektioner oftest med minimal invasiv teknik (MIS), som i visse centre kan være robotassisteret.

Formål

Studiets formål var at undersøge perioperative ændringer i trombingeneration og fibrinolyse samt incidens af VTE op til 30 dage efter CRS+HIPEC for peritoneale metastaser fra kolorektal cancer og MIS for lokaliseret rektumcancer.

Metode

Studiet inkluderede patienter med peritoneale metastaser fra kolorektal cancer behandlet med CRS+HIPEC samt patienter med lokaliseret rektumcancer behandlet med MIS. Alle patienter blev behandlet på Mave- og Tarmkirurgi, Aarhus Universitetshospital, Danmark. Studiets design, inklusions- og eksklusionskriterier, laboratorieanalyser og statistiske metoder er detaljeret beskrevet i hovedartiklen og opsummeres derfor kun kort i afsnittet nedenfor.⁵

Alle patienter fik lavmolekylært heparin (Dalteparin, 5000 IU) dagen før operation og dagligt i 28 dage postoperativt. Tromboserisikoen for patienter i vitamin K-antagonist behandling blev vurderet præoperativt (CHADS₂ score). Patienter med lav til moderat risiko fik vitamin K-antagonist behandlingen pauseret fem dage før operation. Højrisikopatienter blev skiftet fra Vitamin K-antagonist behandling til lavmolekylært heparin tre dage før operation og fortsatte med terapeutiske doser i 28 dage, når de var vurderet uden blødningsrisiko. Direkte Orale Antikoagulantia blev pauseret mindst to dage før operation. Trombocythæmmende behandling blev stoppet tre dage før operation og genoptaget efter 28 dage med lavmolekylært heparin. Alle inkluderede patienter brugte støttestrømper fra begyndelsen af anæstesi til en måned efter operation. Tranexamsyre blev ikke anvendt rutinemæssigt.

Der blev taget blodprøver i alt fem gange: Præoperativt, efter afsluttet kirurgi og postoperativt på dag 1, mellem dag 3 og 4, og mellem dag 5 og 7. Kommercielle ELISA analyser blev anvendt til at undersøge *in vivo* trombingeneration ved at måle koncentrationen af henholdsvis protrombin fragment 1 +2 (pmol/L) og trombin-antitrombin-complex (µg/L). *Ex vivo* trombingeneration blev målt ved hjælp af den dynamiske analyse The Calibrated Automated Thrombogram og vurderet ved det endogene trombin potentiale (nM x minutter). Ændringer i fibrinolyse blev undersøgt med et dynamisk *clot lyse assay* og vurderet ud fra 50% lysetid (sekunder).

Studiet inkluderede patienter med peritoneale metastaser fra kolorektal cancer behandlet med CRS+HIPEC samt patienter med lokaliseret rektumcancer behandlet med MIS.

Alle inkluderede patienter blev systematisk screenet med ultralyd for dyb venetrombose (DVT) mellem postoperativ dag 3 til 7. Alle patienter med klinisk mistanke om abdominale eller kardiopulmonale symptomer, herunder på lungeemboli, blev CT-skannet.

Det primære endepunkt var forskellen i protrombin fragment 1+2 fra præoperativt til afsluttet kirurgi efter CRS+HIPEC sammenlignet med MIS. Sekundære endepunkter var forskellen i trombin-antitrombin-complex, det endogene trombinpotentiale og 50% clot-lyse-tiden fra præoperativt til postoperativ dag 5-7 i og VTE incidensen indenfor 30 dage efter kirurgisk behandling.

Kliniske data fra præoperativt til postoperativ dag 30 blev indsamlet ved systematisk journalgennemgang.

Forskellen i biomarkører fra præoperativt til afsluttet kirurgi blev defineret som middeldifferencen (Δ) med [95% konfidensintervaller]. P-værdier < 0.05 blev betragtet som signifikante.

Kliniske data fra præoperativt til postoperativ dag 30 blev indsamlet ved systematisk journalgennemgang.

Resultater

Studiet inkluderede 45 patienter der gennemgik CRS+HIPEC og 45 patienter der gennemgik MIS for lokaliseret rektumcancer (figur 1).

Demografisk data er præsenteret i tabel 1. Patienter der gennemgik CRS+HIPEC var yngre, inkluderede flere kvinder og havde et lavere komorbiditetsindeks end patienter der blev opereret med MIS. Mitomycin C blev anvendt hyppigere end oxaliplatin som kemoterapi i CRS+HIPEC-kohorten (58% vs. 42%).

Patienter behandlet med CRS+HIPEC havde længere operationstid, anæsthesitid og hyppigere behov for erytrocyt- og frisk-frosset-plasma transfusioner sammenlignet med patienter, der fik foretaget MIS. Intravenøs tranexamsyre (1.000 mg x 1) blev givet til tre (7%) CRS+HIPEC-patienter.⁵

Perioperative ændringer i trombingeneration er præsenteret i figur 2. Protrombin fragment 1+2 var øget efter begge kirurgiske behandlinger, men i højere grad efter CRS+HIPEC (1819 [1618:2020]; MIS: Δ 497 [299:696] (pmol/L) (figur 2)).

Middeldifferensen i protrombin fragment 1+2 efter kirurgisk behandling var signifikant højere efter CRS+HIPEC sammenlignet med MIS (Δ 1322 [1040:1604]). Fra postoperative dag 1 nærmede protrombin fragment 1+2 værdierne det præoperative niveau, men var over referenceintervallet i begge grupper indtil postoperative dag 5-7. Protrombin fragment 1+2 var signifikant højere efter CRS+HIPEC sammenlignet med MIS gennem hele den postoperative periode.

Trombin-antitrombin-complex var forhøjet i begge grupper efter kirurgisk behandling, men signifikant højere efter CRS+HIPEC. Trombin-antitrombin-complex lå over referenceintervallet efter CRS+HIPEC indtil postoperative dag 3-4, men forblev indenfor referenceintervallet fra præoperativt til postoperative dag 5-7 efter MIS.

Det endogene trombinpotentiale var signifikant lavere efter CRS+HIPEC sammenlignet med MIS perioperativt og forblev indenfor referenceinterval fra præoperativt til postoperative dag 5-7 i begge grupper.

50% clot-lyse-tiden var forkortet efter kirurgisk behandling og forlænget fra postoperative dag 3-4, men forblev indenfor referenceintervallet fra præoperativt til postoperative dag 5-7 i begge grupper. Efter CRS+HIPEC var 50% clot-lyse-tiden signifikant kortere end efter MIS indtil postoperative dag 3-4.

Protrombin fragment 1+2 var signifikant højere efter CRS+HIPEC sammenlignet med MIS gennem hele den postoperative periode.

VTE incidensen indenfor 30 dage var signifikant højere efter CRS+HIPEC end MIS (24% vs. 5%). Herunder udviklede fem patienter symptomatisk VTE (13%) efter CRS + HIPEC, mens én patient udviklede symptomatisk VTE efter MIS (2%).⁵

Der blev ikke fundet signifikante forskelle i protrombin fragment 1+2, trombin-antitrombin-complex, det endogene trombinpotentiale og 50% clot-lyse-tiden mellem patienter med og uden VTE.⁵

Diskussion

Hovedfundene i dette studie var, at både CRS+HIPEC og MIS inducerede en signifikant stigning i protrombin fragment 1+2, og at stigningen var markant højere efter CRS+HIPEC. VTE-incidensen indenfor 30 dage var signifikant højere efter CRS+HIPEC end efter MIS (24% vs 5%) og betydeligt højere end tidligere beskrevet for denne population på trods af postoperative tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin i 28 dage.

Det vil være relevant at undersøge effekten af terapeutiske doser til patienter med lav til moderat risiko for blødning under indlæggelse efter CRS+HIPEC i fremtidige studier.

Begge patientgrupper viste øgede niveauer af *in vivo* trombingeneration (protrombin fragment 1+2 og trombin-antitrombin-complex) under operationen samtidig med at *ex vivo* trombingeneration (endogene trombinpotentiale) blev reduceret. Dette indikerer, at begge kirurgiske behandlinger forårsager øget trombingeneration *in vivo* og dermed reducerer potentialet for *ex vivo* trombingeneration. En lignende invers sammenhæng mellem *in vivo* og *ex vivo* trombingeneration er tidligere blevet beskrevet hos patienter, der gennemgik koronar bypass-kirurgi.⁶

Forhøjede protrombin fragment 1+2 niveauer er tidligere rapporteret at være forbundet med øget risiko for VTE i heterogene cancerkohorter, der inkluderede kolorektal cancerpatienter før kemostråleterapi og kirurgisk behandling.⁷ Iversen *et al.* rapporterede i et prospektiv studie fra 2002 forhøjet protrombin fragment 1+2 og trombin-antitrombin-complex fra præoperativt til postoperative dag 1 og 2 i patienter med VTE efter åben kolorektal resektion.⁸ Iversen *et al.* fandt dog ingen sammenhæng mellem præoperativt forhøjet protrombin fragment 1+2 og trombin-antitrombin-complex og forekomsten af VTE postoperativt.⁸ I nærværende studie fandt vi ingen signifikant forskel mellem patienter med og uden VTE i præoperative og postoperative protrombin fragment 1+2, trombin-antitrombin-complex og endogene trombin potentiale koncentrationer.⁵

I et randomiseret studie fra 2012, der undersøgte VTE-incidensen efter tromboseprofylakse i henholdsvis én og fire uger efter MIS, blev der observeret en høj VTE incidens (10 %) ved kortvarig profylakse, mens ingen af de patienter, der modtog forlænget profylakse, udviklede VTE indenfor 30 dage efter MIS.⁹ Studiet blev udført inden implementering af standardiserede Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protokoller. I modsætning til resultaterne præsenteret af Vedovati *et al.* har to nyere danske retrospektive studier fundet en lav VTE incidens i et standardiseret ERAS regime efter MIS for kolorektal cancer.^{10,11} Vi fandt, at MIS havde en begrænset effekt på trombingeneration og fibrinolyse indenfor syv dage efter samt en lav VTE incidens indenfor 30 dage på 5%. Vores resultater genererer derfor hypotesen: Kortere tromboseprofylakse efter MIS for kolorektal cancer kan være tilstrækkeligt for patienter med lav til moderat risiko for VTE.

Vores studie viste en høj VTE incidens indenfor 30 dage (24%) samt øget effekt på *in vivo* trombingeneration i den tidlige postoperative fase efter CRS+HIPEC på trods af forlænget tromboseprofylakse.⁵ Khan *et al.* rapporterede et fald i VTE-incidensen fra 10 % til 4,9 % indenfor 60 dage efter CRS+HIPEC, som følge af ændringer i retningslinjerne fra indlæggelsesbaseret til forlænget tromboseprofylakse i 14 dage efter udskrivning.¹² Studiet screenede ikke patienter systematisk for VTE.¹² Derfor vil det være relevant at undersøge effekten af terapeutiske doser til patienter med lav til moderat risiko for blødning under indlæggelse efter CRS+HIPEC i fremtidige studier.

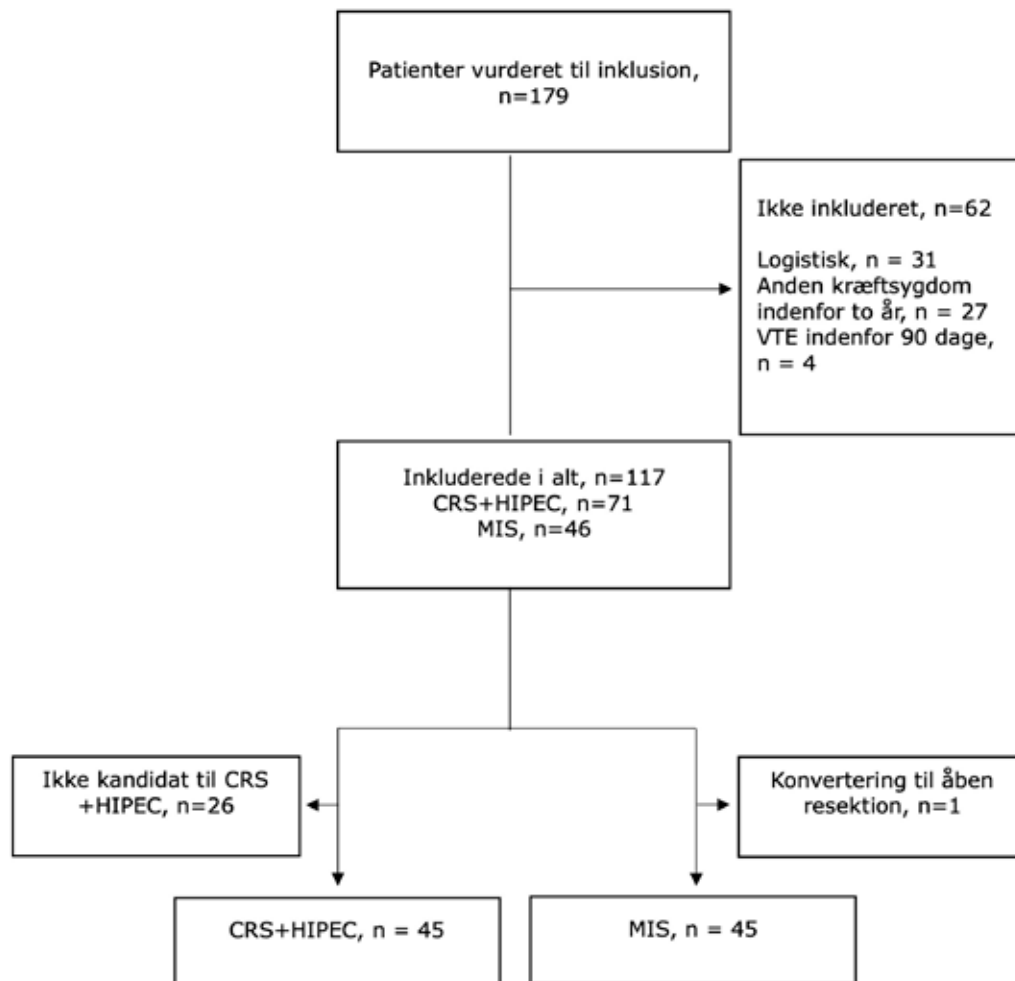
Konklusion

Protrombin fragment 1+2 var øget efter både CRS+HIPEC og MIS, men i højere grad efter CRS+HIPEC. VTE incidensen indenfor 30 dage var signifikant højere efter CRS+HIPEC sammenlignet med MIS. Vores resultater tyder på, at VTE incidensen efter CRS+HIPEC er højere end tidligere rapporteret.

Kortere tromboseprofylakse efter MIS for kolorektal cancer kan være tilstrækkeligt for patienter med lav til moderat risiko for VTE.

FIGUR 1

Flowchart over inklusionsprocessen for kolorektal cancerpatienter henvist til cytoreduktiv kirurgi med hypertermisk intraperitoneal kemoterapi eller minimal invasiv kirurgi. Forkortelser: CRS+HIPEC, cytoreduktiv kirurgi med hypertermisk intraperitoneal kemoterapi; MIS, minimal invasiv kirurgi; VTE, venøs tromboemboli.



Patienter der gennemgik CRS+HIPEC var yngre, inkluderede flere kvinder og havde et lavere komorbiditetsindeks end patienter der blev opereret med MIS.

TABEL 1

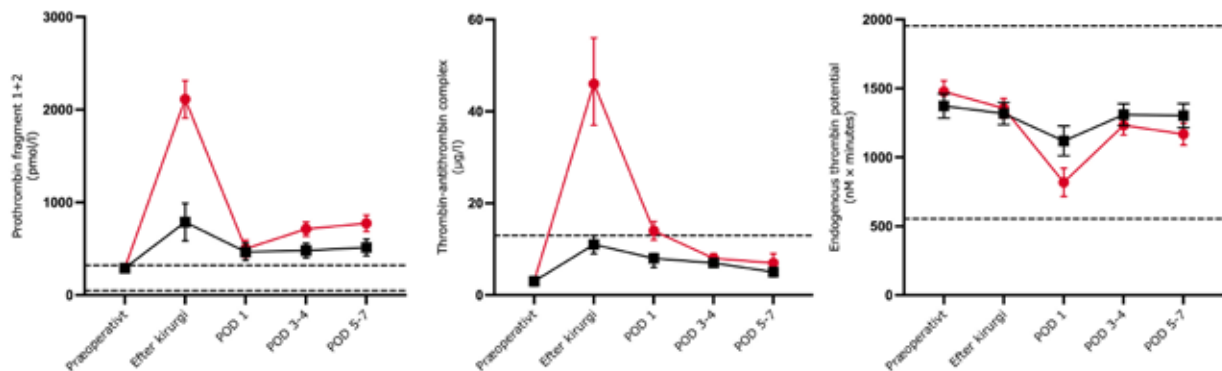
Demografiske data for patienter der gennemgik cytoreduktiv kirurgi med HIPEC for peritoneale metastaser fra kolorektal cancer og minimal invasiv kirurgi for lokaliseret rektumcancer.

Variable	CRS+HIPEC (n=45)	MIS (n=45)	P-værdi
Alder, middelværdi ± SD, år	62 ± 11	71 ± 13	< 0.01
Mænd, n (%)	16 (36%)	29 (67%)	< 0.01
Body mass index, middelværdi ± SD, kg/m ²	27 ± 5	27 ± 5	0.77
ASA klassifikation, n (%)			0.16
I	9 (20%)	4 (9%)	
II	27 (60%)	25 (56%)	
III	9 (20%)	16 (16%)	
ECOG performance score, n (%)			1.0
0	33 (73%)	32 (71%)	
I	12 (12%)	11 (24%)	
II	0 (0%)	1 (2%)	
III	0 (0%)	1 (2%)	
Tobaksforbrug, n (%)			0.34
Aldrig	25 (56%)	18 (40%)	
Nuværende	4 (9%)	7 (15%)	
Tidligere	16 (36%)	20 (45%)	
Alkoholforbrug, n (%)			
Aldrig	17 (38%)	7 (16%)	0.03
1-21	27 (60%)	37 (82%)	
<21	1 (2%)	1 (2%)	
Komorbiditet			
Charlson komorbiditetsindeks, median (IQR)	2 (1 - 3)	4 (2 - 5)	< 0.01
Arteriel hypertension, n (%)	15 (33%)	29 (67%)	< 0.01
Atrieflimren, n (%)	3 (7%)	6 (13%)	0.48
Diabetes mellitus type 1 eller 2, n (%)	6 (13%)	7 (16%)	1.0
Tidligere VTE, n (%)	4 (9%)	8 (18%)	0.35
Caprini risiko score, median (IQR)	8 (8-9)	8 (7-9)	0.05
Neoadjuverende behandling			
Kemoterapi, n (%)	22 (49%)	7 (16%)	< 0.01
Kemostråleterapi, n (%)	0 (0%)	12 (27%)	< 0.01

Kategoriske variable er præsenteret som antal patienter (n) og frekvenser (n/N%). Kontinuerlige variable vises som middelværdi ± standardafvigelse (SD) eller median med interkvartilområdet (IQR). Forkortelser: ASA klassifikation, American Society of Anesthesiologists' classification; CRS+HIPEC, cytoreduktiv kirurgi med hypertermisk intraperitoneal kemoterapi; ECOG performance score, Eastern Cooperative Oncology Group performance score; MIS, minimal invasiv kirurgi; VTE, venøs tromboemboli.

FIGUR 2

Trombingeneration hos patienter behandlet med cytoreduktiv kirurgi med hypertermisk intraperitoneal kemoterapi (n=45) eller minimal invasiv kirurgi (n=45) fra præoperativt til postoperativ dag 5-7. Stiplede linjer repræsenterer referenceintervaller. Værdierne er præsenteret som mid-delværdi med 95% konfidensintervaller. Forkortelser: CRS+HIPEC, cytoreduktiv kirurgi med hypertermisk intraperitoneal kemoterapi; MIS, minimal invasiv kirurgi; POD, postoperativ dag.



Referencer

- Cervantes A, Adam R, Rosello S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(1): 10-32.
- Lundbech M, Krag AE, Iversen LH, Hvas AM. Postoperative bleeding and venous thromboembolism in colorectal cancer patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2022; 37(1): 17-33.
- Hayes JW, Ryan EJ, Boland PA, Creavin B, Kelly ME, Beddy D. The prevalence of venous thromboembolism in rectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J of Colorectal Dis* 2019; 34(5): 849-60.
- Lundbech M, Damsbo M, Krag AE, Hvas AM. Changes in Coagulation in Cancer Patients Undergoing Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Treatment (HIPEC)-A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost* 2024; 50(3): 474-88.
- Lundbech M, Krag AE, Iversen LH, Brandsborg B, Madsen N, Hvas AM. Elevated thrombin generation and VTE incidence in patients undergoing cytoreductive surgery with HIPEC compared with minimally invasive rectal surgery. *Thrombosis and haemostasis* 2024.
- Modrau IS, Halle DR, Nielsen PH, et al. Impact of minimally invasive extracorporeal circulation on coagulation-a randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; 57(6): 1145-53.
- Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Journal of clinical oncology: Official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(25): 4124-9.
- Iversen LH, Thorlacius-Ussing O. Relationship of coagulation test abnormalities to tumour burden and postoperative DVT in resected colorectal cancer. *Thrombosis and haemostasis* 2002; 87(3): 402-8.
- Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, et al. A randomized study on 1-week versus 4-week prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg* 2014; 259(4): 665-9.
- Vendler MMI, Haidari TA, Waage JE, et al. Incidence of venous thromboembolic events in enhanced recovery after surgery for colon cancer: a retrospective, population-based cohort study. *Colorectal Disease* 2017; 19(11): 0393-0401.
- Baastrop NN, Buch AK, Gundestrup AK, et al. The incidence of venous thromboembolism after curative colon cancer surgery within an enhanced recovery after surgery programme. *Thromb Res* 2024; 237: 46-51.
- Khan S, Kelly KJ, Veerapong J, Lowy AM, Baumgartner JM. Incidence, Risk Factors, and Prevention Strategies for Venous Thromboembolism after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2019; 26(7): 2276-84.



DSTH-KURSER I



FAGOMRÅDE TROMBOSE OG HÆMOSTASE

DSTH har nu fastlagt den kommende række af kurser indenfor 'Fagområde Trombose og Hæmostase'. De 3 kurser som samlet giver tildeling af 'Fagområde Trombose og Hæmostase' er:

Scan QR
for mere info/
tilmelding

Kursus

Dato

Arteriel tromboemboli (ATE-kursus) Læs mere på: www.dsth.dk/event/ate-kursus-2025/	1.-3. dec. 2025	
Venøs tromboemboli (VTE-kursus) Læs mere på: www.dsth.dk/event/vte-kursus-2025/	15.-17. april 2026	
Blødningskurset Læs mere på: www.dsth.dk/event/loedningskursus-2026/	11.-13. nov. 2026	

Nyttig information

Sted: Kurserne foregår som internat på Sinatur Hotel Storebælt Østerøvej, 121, 5800 Nyborg

Nærmere information om kurserne: Se mere på www.dsth.dk

Spørgsmål: Kontakt kursusansvarlig på kursus@dsth.dk

AUTOREFERAT AF EN PH.D.

Hvordan bliver vi bedre til at forebygge venøse tromboser efter operation for esophaguscancer?

■ Af: **Tua Gyldenholm**¹
¹Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, Aarhus

Fakta om studiet

Udført af:

Læge Tua Gyldenholm som et ph.d.-studie

Hovedvejleder:

Anne-Mette Hvas

Medvejledere:

Thomas Decker Christensen,
Niels Katballe & Daniel W. Kjær

Registreret på Clinical Trials med ID:

NCT05067153

Hos patienter med cancer er venøs tromboemboli (VTE) den hyppigste dødsårsag efter canceren selv.

Baggrund

Cancer er en betydelig, stigende byrde for sundheden på verdensplan. Hos patienter med cancer er venøs tromboemboli (VTE) den hyppigste dødsårsag efter canceren selv. Risikoen for VTE er vist at stige yderligere, når cancerpatienter undergår operation (1, 2). På trods af dette er koagulationen og risikoen for VTE efter kirurgisk behandling sparsomt undersøgt hos mange cancertyper.

Postoperativ tromboseprofylakse er central efter cancerkirurgi. I Danmark benyttes langt overvejende lavmolekylært heparin i profylaksedosis. Da nærværende ph.d.-studie begyndte i 2021, fandtes der imidlertid ingen nationale eller internationale anbefalinger angående varighed af farmakologisk tromboseprofylakse for patienter, der skulle opereres for esophaguscancer.

Esophaguscancer er en relativ sjælden cancerform, der rammer ca. 500 danskere årligt (3). Dødeligheden er høj, idet 80% dør af sygdommen indenfor fem år (3). En metaanalyse fra 2022 fandt en postoperativ incidens af VTE på 4%, men dette estimat er baseret på relativt få studier med stor spændvidde i rapporteret incidens (4). For langt de fleste patienter med esophaguscancer er omfattende thorax- og abdominalkirurgisk intervention med fjernelse af tumor og tildannelse af et neo-esophagus af ventriklen den eneste kurative behandling. Operationen forudgås i de fleste tilfælde af kemo- og eventuel stråleterapi, ligesom postoperativ kemoterapi kan komme på tale for nogle

Da nærværende ph.d.-studie begyndte i 2021, fandtes der imidlertid ingen nationale eller internationale anbefalinger angående varighed af farmakologisk tromboseprofylakse for patienter, der skulle opereres for esophagusancer.

patienter (5). Samlet set er der derfor mange risikofaktorer for trombose på spil hos patienter med esophagusancer: Omfattende kirurgi, immobilisation, kemoterapi, stråleterapi og canceren selv.

Grundet den sparsomme evidens har det været op til hver enkelt thorax- eller abdominalkirurgisk afdeling at beslutte, hvor længe patienterne skulle have tromboseprofylakse efter operationen.

Afhandlingen bestod af tre studier: En systematisk litteraturgennemgang, et randomiseret, klinisk studie og et kohortestudie.

Det lykkedes i 2021 at skaffe finansiering til et klinisk, randomiseret studie, der skulle teste effektiviteten og sikkerheden af 30 dages tromboseprofylakse versus tromboseprofylakse udelukkende givet under indlæggelsen

(svarende til ca. 10 dage), der var standardbehandlingen på Hjerter-, Lunge og Karkirurgisk Afdeling på Aarhus Universitetshospital, hvor studiet udgik fra. Valget af 30 dage skyldtes, at tidligere studier tydede på, at esophagusancer var relativt trombogene samt en pragmatisk formodning om, at tromboserisikoen kunne være lignende risikoen for ventrikel- og coloncancer. Afhandlingen bestod af tre studier: En systematisk litteraturgennemgang (6), et randomiseret, klinisk studie (7, 8) og et kohortestudie (9).

I det systematiske review (6) var formålet at undersøge om trombingenerationsmarkørerne protrombin fragment 1+2 (F1+2), trombin-antitrombinkompleks (TAT) og *ex vivo* trombingeneration var associeret med udvikling af VTE hos patienter med cancer. Vi inkluderede 24 studier, hvoraf 13 studier blev vurderet til at være af god kvalitet. Af de 11 studier, der undersøgte F1+2, rapporterede fire studier hazard ratios for udvikling af VTE fra 1.48 – 2.11 ved F1+2-værdier over forskelligt valgte cut-offs. De resterende studier fandt ligeledes en øget incidens af VTE ved stigende niveauer af F1+2, der dog ikke var statistisk signifikant.

For TAT og *ex vivo* trombingeneration fandtes også en tendens til øget incidens af VTE med stigende niveauer, men generelt knap så udtalt som for F1+2.

Samlet set fandt vi således, at markørerne havde potentiale til at prædikere VTE, og at protrombin fragment 1+2 (F1+2) havde den stærkeste association til udvikling af VTE.

Hovedstudiet i afhandlingen var et randomiseret klinisk studie, der sammenlignede forlænget 30-dages tromboseprofylakse med 5000 IE Fragmin® dagligt med standardbehandlingen, hvor patienterne fik samme tromboseprofylakse så længe, de var indlagte (7, 8). Det primære endepunkt var forskellen i niveauet af F1+2 mellem de to grupper 30 dage efter operationen. Incidens af VTE og mortalitet var de sekundære endepunkter. Vi tog blodprøver og skannede patienterne med ultralyd før og 30 dage efter operationen. Vi inkluderede 94 patienter; 39 patienter i standardgruppen og 40 patienter i interventionsgruppen. Den hyppigste årsag til eksklusion var skift til terapeutisk antikoagulerende behandling på grund af postoperativ atrieflimren (n=8, sv.t. 53% af de ekskluderede). Seks patienter blev ekskluderet på grund af fund af VTE før operationen.

Der blev ikke observeret nogle alvorlige bivirkninger til den forlængede profylakse.

Tabel 1 viser kliniske data for patienterne ved inklusion, og **tabel 2** giver et overblik over outcomes. Vi fandt ingen forskel i niveauer af F1+2 (**figur 1**) eller incidens af VTE (**tabel 2**) hos gruppen, der modtog forlænget tromboseprofylakse sammenlignet med standardgruppen. Der blev ikke observeret nogle alvorlige bivirkninger til den forlængede profylakse. Det præoperative F1+2-niveau var signifikant højere hos patienter, der senere udviklede VTE sammenlignet med patienter, der ikke gjorde (**figur 2**), og odds ratio for udvikling af VTE var 1.64 (95% konfidensinterval 1.17-2.54) per 50 pmol/L øgning i præoperativ F1+2.

Den samlede incidens af VTE for studiepopulationen efter operation var 14%.

Den samlede incidens af VTE for studiepopulationen efter operation var 14%.

I **kohortestudiet** undersøgte vi den perioperative hæmostase hos de samme patienter, der blev inkluderet i det kliniske, randomiserede studie (9). Patienterne havde en median blødningsvolumen på 300 mL og viste ingen tegn til svækket hæmostase.

Patienterne havde en median blødningsvolumen på 300 mL og viste ingen tegn til svækket hæmostase.

Opsummering af fund

Samlet set fandtes en klinisk signifikant incidens af VTE før og efter operation på trods af farmakologisk tromboseprofylakse. Der kunne ikke vises en fordel ved forlænget profylakse. F1+2 var en lovende prædikator for VTE hos kohorten. Patienter, der undergik intenderet kurativ operation for esophagus cancer, havde ikke svækket hæmostase og tålte den farmakologiske profylakse godt.

Vores fund viser behovet for fortsat fokus på forebyggelse af VTE hos patienter med esophagus cancer. Potentialet for F1+2 til risikostratificering hos patienter med esophagus cancer er vigtigt at forfølge, da dette kunne få klinisk betydning på sigt.

Samlet set fandtes en klinisk signifikant incidens af VTE før og efter operation på trods af farmakologisk tromboseprofylakse.

Diskussion

Studiets største udfordring var eksklusion af patienter i det postoperative forløb på grund af tilkomst af atrieflimren. Dette medførte, at det ønskede antal på 100 patienter ikke blev opnået og således, at der er risiko for type II-fejl. På trods af denne begrænsning fandtes en bekymrende høj incidens af VTE i begge grupper på trods af den forebyggende behandling.

I 2023 udkom den første internationale guideline om tromboseprofylakse efter esophagusresektion (10). Her anbefales behandling i 28-35 dage, selvom anbefalingen er "conditional" grundet den sparsomme evidens. I guidelinen anbefales også screening for VTE med ultralyd før udskrivelse, hvilket falder godt i tråd med resultaterne fra vores studie.

Studiets største udfordring var eksklusion af patienter i det postoperative forløb på grund af tilkomst af atrieflimren.

Der rejses således flere spørgsmål:

Skal vi indføre screening før udskrivelse for danske patienter, der opereres for kræft i spiserøret?

Bør vi komme med en anbefaling for varigheden af tromboseprofylakse, når den nye DSTH-rapport om cancerassocieret trombose udkommer?

Skal F1+2 i en periode indgå som en del af standard præoperative blodprøver, så det prædiktive potentiale kan undersøges i en større kohorte?

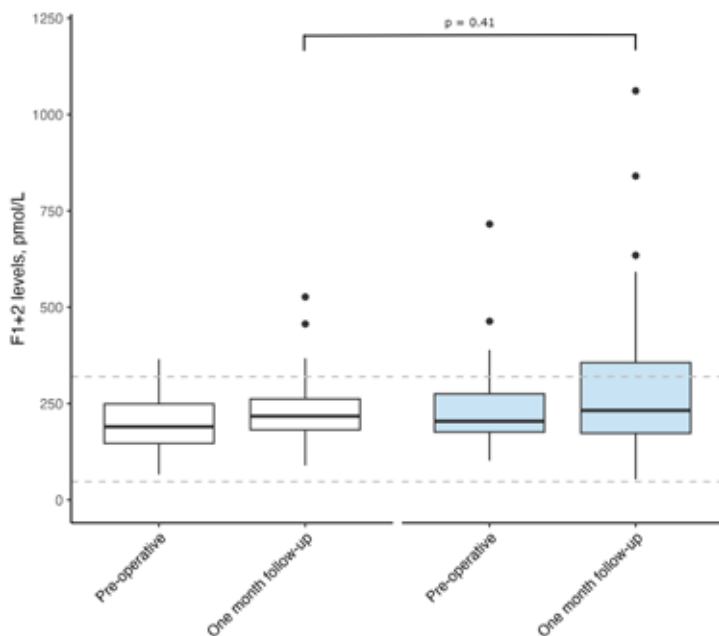
Det er forfatterens håb, at resultaterne fra dette studie og de nye, internationale guidelines forhåbentlig kan føre til en diskussion og et forsøg på at nå frem til en konsensus om tromboseprofylakse til denne sårbare patientgruppe i Danmark.

Referencer

1. Costamagna G, Navi BB, Beyeler M, Hottinger AF, Alberio L, Michel P. Ischemic Stroke in Cancer: Mechanisms, Biomarkers, and Implications for Treatment. *Semin Thromb Hemost*. 2024;50(3):342-59.
2. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006;243(1):89-95.
3. Engholm G. Statistik om Spiserørskræft: Kræftens Bekæmpelse; 2020 [cited 2020 20.07]. Available from: <https://www.cancer.dk/spiseroerskraeft-oesofagusancer/statistik-om-spiseroerskraeft/>.
4. Theochari NA, Theochari CA, Kokkinidis DG, Kechagias A, Lyros O, Giannopoulos S, et al. Venous thromboembolism after esophagectomy for cancer: a systematic review of the literature to evaluate incidence, risk factors, and prophylaxis. *Surg Today*. 2022;52(2):171-81.
5. Dansk EsophagoGastrisk Cancergruppe. Kirurgisk behandling af karcinom i esophagus inkl. gastroesophageale overgang. 13/01/2023.
6. Gyldenholm T, Hvas AM, Christensen TD, Larsen JB. Thrombin Generation Markers as Predictors of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2024;50(3):384-401.
7. Gyldenholm T, Madsen N, Katballe N, Kjaer DW, Christensen TD, Hvas AM. Prolonged versus standard thromboprophylaxis in oesophageal cancer patients undergoing surgery: A randomised, controlled study. *J Thromb Haemost*. 2025.
8. Gyldenholm T, Madsen N, Katballe N, Kjaer DW, Christensen TD, Hvas AM. Thromboprophylaxis in oesophageal cancer patients-a study protocol for a randomised, controlled trial (TOP-RCT). *Trials*. 2024;25(1):591.
9. Gyldenholm T, Madsen N, Katballe N, Kjaer DW, Christensen TD, Hvas AM. Patients undergoing oesophageal cancer surgery do not have impaired haemostasis. *Clinical and Applied Thrombosis/Haemostasis* (In review). 2024.
10. Shargall Y, Wiercioch W, Brunelli A, Murthy S, Hofstetter W, Lin J, et al. Joint 2022 European Society of Thoracic Surgeons and The American Association for Thoracic Surgery guidelines for the prevention of cancer-associated venous thromboembolism in thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;165(3):794-824 e6.

FIGUR 1

Protrombin fragment

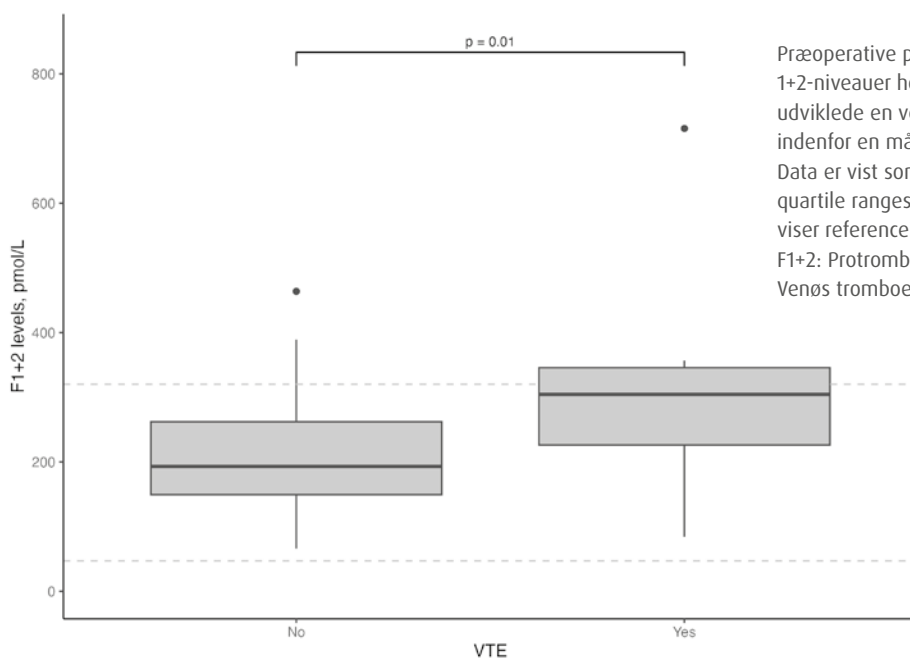


Protrombin fragment 1+2-niveauer i standard- and interventionsgruppen før og en måned efter kirurgi (7). Data er vist som boxplots med interquartile ranges. De punkterede linjer viser referenceintervallet. Forkortelse: F1+2: Protrombin fragment 1+2.

Legend
 □ Standard group
 □ Intervention group

FIGUR 2

Præoperative protrombin



Præoperative protrombin fragment 1+2-niveauer hos patienter, der udviklede en venøs tromboemboli indenfor en måned efter kirurgi (7). Data er vist som boxplots med interquartile ranges. De punkterede linjer viser referenceintervallet. Forkortelser: F1+2: Protrombin fragment 1+2, VTE: Venøs tromboembolisk event.

TABEL 1
Kliniske data ved inklusion

	Standardgruppe	Interventionsgruppe
Antal patienter i gruppe, n	39	40
Alder i år, median (IQR)	66 (56-77)	68 (53-76)
Mand, n (%)	28 (72)	30 (75)
BMI, median (IQR)	27 (23-33)	26 (21-30)
Caprini score, median (IQR)	10 (9-11)	10 (9-10)
WHO performance status, median (IQR)	0 (0-1)	0 (0-1)
TNM stage		
T stadie, median (IQR)	3 (2-3)	3 (3-3)
N stadie, median (IQR)	0 (0-2)	1 (0-2)
M stadie, median (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)
Modtaget præoperativ stråleterapi, n (%)	17 (44)	19 (48)
Modtaget præoperativ kemoterapi, n (%)	27 (69)	35 (88)
Hvis ja, dage siden kemoterapi slut, n (%)	35 (26-62)	36 (26-68)

Præoperative kliniske data, oversat og forkortet fra (7). Forkortelser: BMI: Body Mass Index, IQR: Interquartile range, TNM: Tumour, lymph node and metastasis stage, WHO: World Health Organization.

TABEL 2
Outcomes en måned efter operation

	Standardgruppe	Interventionsgruppe
Varighed af tromboseprofylakse i dage, median (IQR)	12 (11-20)	30 (30-30)
Indlæggelsestid i dage, median (IQR)	13 (11-18)	12 (11-18)
WHO performance status, median (IQR)	1 (0-2)	1 (1-2)
Mortalitet, n (%)	0 (0)	0 (0)
Venøse tromboemboliske events, n (%)	5 (13)*	6 (15)
Dyb venetrombose, n (%)	2 (5)	3 (8)
Lungeemboli, n (%)	1 (3)	2 (5)
Superficiel venøs trombose, n (%)	1 (3)	1 (2)
Device-associeret trombose, n (%)	2 (5)	0 (0)

Outcomes en måned efter kirurgi, oversat og forkortet fra (7). *En patient fik både en lungeemboli og en dyb venetrombose. Disse events er registreret hver for sig i underkategorierne, men kun registreret som én event i "venøse tromboemboliske events", hvorfor det totale antal events er 5 og ikke 6. Abbreviations: IQR: Interquartile range.

Tromber fra vener

– en ny type prøve rammer patologiafdelingerne

■ Af: **Natasja Flyckt, Mirolyuba Ilieva & Thomas Hartvig Lindkær Jensen**
Afdeling for Patologi, Rigshospitalet

Stase, hyperkoagulabilitet og endotelskade udgør de tre grundlæggende faktorer i trombeformation. Denne triade blev først beskrevet af Rudolf Virchow i 1800-tallet. Virchow, der blandt andet var patolog, er ifølge litteraturen kendt som en af de første til systematisk at anvende mikroskopet til vævsundersøgelser. Han betragtes også som den første til at beskrive pulmonale tromboembolier (1). Virchows arbejde kan således anses som fundamentet for nutidens patologi.

Tromber består af erythrocytter, trombocytter, leukocytter (neutrofile, eosinofile, basofile, monocytter og lymfocytter) samt fibrin (2). Traditionelt skelnes mellem røde og hvide tromber, svarende til venøse og arterielle tromber. Venøs trombose er karakteriseret ved fibrinfiltrerede erythrocytter, mens arterielle tromber består af færre erythrocytter og primært er opbygget af trombocytter og fibrin (3)(4).

Samtidig viser studier, at den cellulære sammensætning kan variere afhængigt af trombens lokalisation, oprindelsessted og af trombens alder (2)(4). Disse forskelle afspejler ikke kun mekanismen bag trombeformationen, men kan potentielt også have betydelige implikationer for behandlingsresponsen på antitrombotika (4). Det er rapporteret, at 20-50% af patienter med dyb vene trombose (DVT) oplever senfølger i form af post-trombotisk syndrom, som kan resultere i varige bensmerter, deklive ødemer og bensår. Det kan med rimelighed hævdes, at behandling af DVT bør rettes mod tidlig opsporing og dermed begrænsning af trombens udbredning, hvis denne høje frekvens af senfølger skal reduceres (5).

Friske venøse tromber har en gelatinøs konsistens med relativt lav viskositet og er fragile, når de fjernes ved trombektomi. Erfaringer fra patologiafdelingen viser, at trombefragmenterne kan bevares med intakt histologi, hvis de føres direkte fra det endovaskulære aspirationskateter eller stentriever ned i en beholder med formalin til fiksering og derefter behandles skånsomt. På patologiafdelingen undersøges og beskrives trombemassen makroskopisk, hvorpå der udtages repræsentative tværsnit til parafin-indstøbning og mikroskopisk undersøgelse.

Tromber består af erythrocytter, trombocytter, leukocytter (neutrofile, eosinofile, basofile, monocytter og lymfocytter) samt fibrin.

Tiden er nu inde for patologer til at revidere tilgangen til tromber og anvende ny viden og moderne histologiske undersøgelsesmetoder. På grund af videnskabelig interesse har vi på Afdeling for Patologi på Rigshospitalet modtaget omtrent 20 venøse tromber siden indførelsen af venøs trombektomi-behandling i 2022.

Mikroskopisk undersøgelse af trombematerialet, farvet med hematoxylin-eosin (HE) og eventuelle supplerende immunhistokemiske farvninger, muliggør identifikation af de cellulære komponenter. Ud fra morfologien kan trombens alder estimeres. Histologiske forskelle mellem friske og ældre tromber afspejles i ændringer af trombens struktur og sammensætning over tid. Friske tromber har en løsere struktur og består primært af trombocytter, fibrin, erythrocytter og indfangne leukocytter, mens ældre tromber udviser en mere homogen sammensætning med et tættere fibrinnet og gradvis opløsning af neutrofile granulocytter. Så vidt vides, kan det ikke med almindelig mikroskopi afgøres, om fibrinproteinet er polymeriseret, hvilket betyder, at man ikke kan vurdere trombens resistens over for nedbrydende enzymaktivitet. Såfremt tromben ikke opløses spontant, starter omdannelsen til granulationsvæv typisk på fjerdedagen; fra periferien fagocytterer makrofager trombematerialet, og mesenchymale celler migrerer og danner granulationsvæv.

Friske venøse tromber har en gelatinøs konsistens med relativt lav viskositet og er fragile, når de fjernes ved trombektomi.

Histologiske forskelle mellem friske og ældre tromber afspejles i ændringer af trombens struktur og sammensætning over tid.

Hvad vil klinikerne få ud af at sende trombemateriale til patologisk undersøgelse? Med den hidtidige traditionelle tilgang kan der kort opsummeres følgende: Bekræftelse af trombe og estimering af alder. Estimatet er med skønsmæssigt 1-2 dages nøjagtighed, forudsat at de ældste dele af tromben er repræsenteret. I sjældne tilfælde kan den udløsende årsag til trombose bestemmes, som for eksempel ved en trombe dannet omkring tumorceller eller et fremmedlegeme. På den baggrund er det forståeligt, at klinikere i de fleste tilfælde ikke rekvirerer histologisk undersøgelse af tromber.

Tiden er nu inde for patologer til at revidere tilgangen til tromber og anvende ny viden og moderne histologiske undersøgelsesmetoder. På grund af videnskabelig interesse har vi på Afdeling for Patologi på Rigshospitalet modtaget omtrent 20 venøse tromber siden indførelsen af venøs trombektomi-behandling i 2022. Vores forskningsplaner tager udgangspunkt i et grundlæggende videnskabeligt spørgsmål: Er tromber blot en inert substans bestående af

celler og proteiner, der følger en fastlagt degenerativ proces og hvis skæbne alene afgøres ved omkringliggende processer? Eller er tromber et vitalt organ-lignende væv med intern kommunikation og aktivitet, som er af selvstændig betydning for trombens skæbne? Vi har iværksat et projekt for at undersøge sidstnævnte hypotese nærmere.

En række kendsgerninger synes at være af betydning. Herunder er det observeret, at trombers ekstracellulære væskefase er yderst sparsom (<2%) (4), idet komponenterne arrangeres tæt og tager nøje form efter hinanden. Til sammenligning udgør den ekstracellulære væskefase for kroppen som helhed cirka 40%. Forholdene må antages at være forbydende for parakrin signalering. Desuden er det veldokumenteret, at såvel erythrocytter som trombocytter indeholder en betydelig mængde aktive ribosomer, på trods af, at de ikke har kerner (6), men betydningen heraf er stadig uklar. Endelig er det velkendt, at alle kerneholdige blodceller samt erythrocytter og trombocytter nedstammer fra samme stamcelle (7).

Erythrocytter og trombocytter indeholder en betydelig mængde aktive ribosomer, på trods af, at de ikke har kerner, men betydningen heraf er stadig uklar.

Sammenfattende postulerer vi, at såfremt der forekommer kommunikation mellem de cytoplasmaholdige elementer i tromber, er udveksling af RNA den eneste plausible mekanisme for at facilitere denne kommunikation. Vores hypotese er, at erythrocytter og trombocytter ikke alene fungerer som henholdsvis ilttransportører og tætningsmiddel, men også som et cirkulerende beredskab af ribosom-holdig cytoplasma, som ved aggregering med leukocytter kan producere proteiner i tromber. Den store forekomst af ekstracellulære vesikler, som findes i tromber, kunne potentielt fungere som transportmidlet (4), omend RNA også kan udveksles frit i serum (8)(9). Således vil leukocytter i en trombe kunne spille en afgørende rolle og potentielt påvirke trombens udfald.

Vi har samlet førnævnte venøse tromber og et tilsvarende antal arterielle tromber ved opslag i afdelingens arkiv. Ved hjælp af AI-baseret billedanalyse, udviklet på afdelingen, som kan trænes til at identificere diverse celletyper, eksempelvis inflammatoriske celler (10), har vi som mål at afdække den absolutte spatiale sammensætning af leukocytter i tromberne. Systemet lokaliserer og typebestemmer kerneholdige celler. Det antages, at der findes forskelle i den cellulære sammensætning af arterielle og venøse tromber. Vi formoder også, at patienternes kliniske oplysninger korrelerer med den cellulære sammensætning. Forhåbningen er, at analysen rutinemæssigt kan bidrage til dybere forståelse af trombers ætiologi samt risiko for komplikationer.

Ved hjælp af AI-baseret billedanalyse, udviklet på afdelingen, som kan trænes til at identificere diverse celletyper, eksempelvis inflammatoriske celler (10), har vi som mål at afdække den absolutte spatiale sammensætning af leukocytter i tromberne.

Derudover vil vi undersøge den postulerede RNA-udveksling direkte ved hjælp af spatial transcriptomics. Teknikken tillader observation og kvantificering af RNA på mikroskopiniveau, integreret med high-resolutions mapping ved hjælp af GeoMXTM Digital Spatial Profiler. På afdelingen har teknikken blandt andet været anvendt til at beskrive fænotypiske forskelle af glioblastomer og omkringliggende væv på RNA-niveau (11)(12).

Forhåbningen er, at analysen rutinemæssigt kan bidrage til dybere forståelse af trombers ætiologi samt risiko for komplikationer.

I tromber vil vi udføre tilsvarende kvantificering af RNA i de forskellige populationer af leukocytter og omkringliggende trombekomponenter. Hvis RNA-udvekslingen finder sted, kan dette bekræftes ved påvisning af et gradvist fald i leukocyt-specifikt RNA omkring leukocytterne. Det overordnede formål er at afdække nye behandlingsmuligheder.

Patologiafdelingerne landet over er i rivende udvikling. Dels drevet af den pågående digitalisering af histologiske snit, som muliggør en mere objektiv og kvantitativ diagnostik, dels på grund af stigende relevans af molekylær diagnostik i form af mutations- og metyleringsanalyser, som er en forudsætning for 'personalized medicine'. Det er yderst sjældent at nye vævstyper kommer til patologiafdelingen, og denne skrivelse er blot til oplysning om, hvad vi kan og ønsker at undersøge med tromber. Vi håber, at læserne vil byde ind med forslag til samarbejde og øvrige aspekter, der bør undersøges.

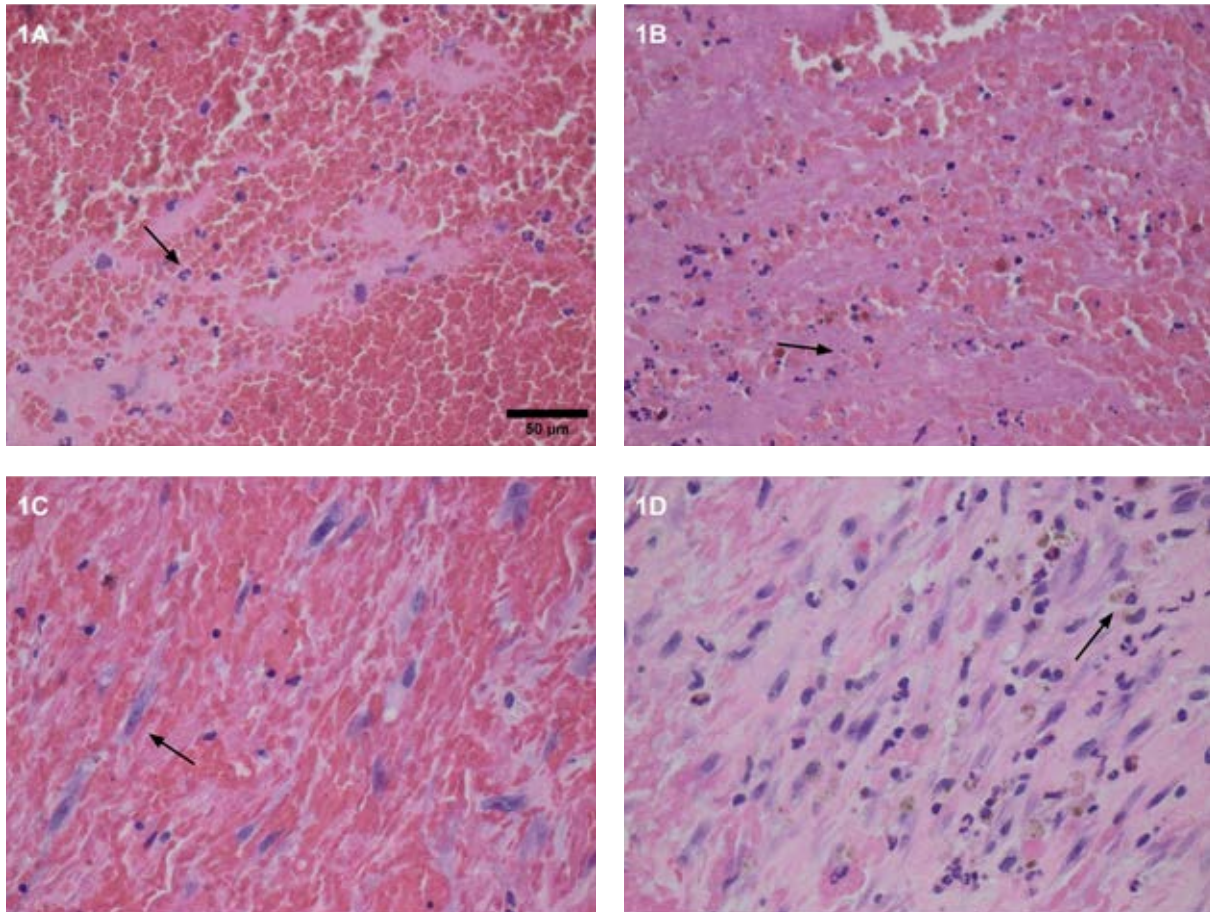
Hvis RNA-udvekslingen finder sted, kan dette bekræftes ved påvisning af et gradvist fald i leukocyt-specifikt RNA omkring leukocytterne. Det overordnede formål er at afdække nye behandlingsmuligheder.

Referencer

- (1) Schultz M. Rudolf Virchow. *Emerg Infect Dis*. 2008 Sep;14(9):1480-1. doi: 10.3201/eid1409.086672. PMID: PMC2603088.
- (2) Alkarithi G, Duval C, Shi Y, Macrae FL, Ariens RAS. Thrombus Structural Composition in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Sep;41(9):2370-2383. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315754. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34261330; PMID: PMC8384252.
- (3) Massimo Franchini, Pier Mannuccio Mannucci, Venous and arterial thrombosis: Different sides of the same coin?, *European Journal of Internal Medicine*, Volume 19, Issue 7, 2008, Pages 476-481, ISSN 0953-6205, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.10.019>.
- (4) Chernysh, I.N., Nagaswami, C., Kosolapova, S. et al. The distinctive structure and composition of arterial and venous thrombi and pulmonary emboli. *Sci Rep* 10, 5112 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59526-x>
- (5) Susan R. Kahn; The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016 (1): 413-418. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.413>
- (6) Kumar, S.D., Kar, D., Akthar, M.N., Willard, B., Roy, D., Hussain, T., Rajyaguru, P.I., Eswarappa, S.M. Evidence for low-level translation in human erythrocytes. *Molecular Biology of the Cell*, Vol. 33, No. 12, 2022. <https://doi.org/10.1091/mbc.E21-09-0437>.
- (7) Yosuke Nagahata, Kyoko Masuda, Yuji Nishimura, Tomokatsu Ikawa, Shinpei Kawaoka, Toshio Kitawaki, Yasuhito Nannya, Seishi Ogawa, Hiroshi Suga, Yutaka Satou, Akifumi Takaori-Kondo, Hiroshi Kawamoto; Tracing the evolutionary history of blood cells to the unicellular ancestor of animals. *Blood* 2022; 140 (24): 2611-2625. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022016286>
- (8) Pinzani P, Salvianti F, Pazzagli M, Orlando C. Circulating nucleic acids in cancer and pregnancy. *Methods*. 2010 Apr;50(4):302-7. doi: 10.1016/j.ymeth.2010.02.004. Epub 2010 Feb 8. PMID: 20146940.
- (9) Probst, J., Weide, B., Scheel, B. et al. Spontaneous cellular uptake of exogenous messenger RNA in vivo is nucleic acid-specific, saturable and ion dependent. *Gene Ther* 14, 1175-1180 (2007). <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302964>
- (10) Stampe M, Christiansen IS, Backer V, et al. Quantitative characterization of eosinophilia in nasal polyps with AI-based single cell classification. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2024; 1-3. <https://doi.org/10.1002/alr.23454>
- (11) Harwood, D.S.L., Pedersen, V., Bager, N.S. et al. Glioblastoma cells increase expression of notch signaling and synaptic genes within infiltrated brain tissue. *Nat Commun* 15, 7857 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52167-y>
- (12) Jiang J, Liu Y. The Technical Feasibility of Digital Spatial Profiling in Immune/Inflammation Study of Thrombosis. *J Inflamm Res*. 2023;16:2431-2436 <https://doi.org/10.2147/JIR.S405903>.

FIGUR 1

HE-snit fra tromber



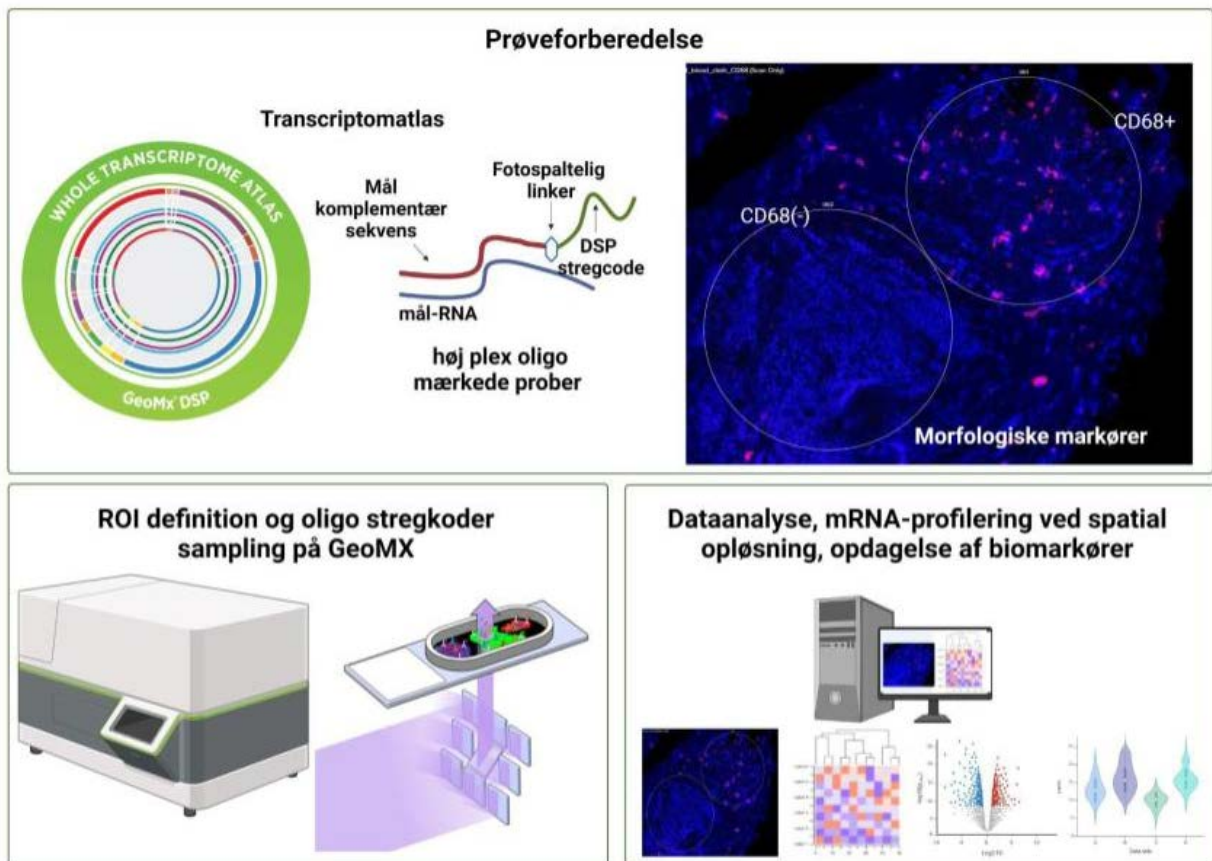
1A: Udsnit af frisk trombe med intakte leukocytter. De neutrofile granulocytter er bevarede (pil) og tromben er skønsomt op til en dag gammel. **1B:** Udsnit af cirka 2 dage gammel trombe. Flere neutrofile granulocytter er undergået apoptose. Rester heraf kan ses som karyorrhexis, også kaldet "kernestøv" (pil). **1C:** De tidligste tegn på organiseringsstarter på fjerdedagen. I periferien ses invasion af mesenchymale celler (pil). **1D:** Fra periferien omdannes tromben komplet tilgranulationsvæv (hele billedet). Der er hyppig forekomst af makrofager med hæmosiderin (nedbrydningsprodukt af hæmoglobin) som følge af fagocytose af røde blodlegemer (pil).

Patologiafdelingerne landet over er i rivende udvikling – blandt andet på grund af stigende relevans af molekylær diagnostik i form af mutations- og metyleringsanalyser, som er en forudsætning for 'personalized medicine'.

Det er yderst sjældent at nye vævstyper kommer til patologiafdelingen, og denne skrivelse er blot til oplysning om, hvad vi kan og ønsker at undersøge med tromber.

FIGUR 2

Spatial Transcriptomics Workflow



Arbejdsgang for spatial transcriptomics analyse ved brug af GeoMXTM Digital Spatial Profiling (DSP) på tromber til opdagelse af nye biomarkører. Vævsstykker fra tromben inkuberes først med prober til et fuldt transkriptomatlas, som er oligo-mærkede prober bestående af en 3' capture-sekvens til hybridisering med target-mRNA og et 5' oligonukleotid-mærke til efterfølgende detektion. Prøverne farves derefter med morfologiske markører, herunder CD68 for at fremhæve makrofager og Syto 13 som kernemarkør. Regions of interest (ROIs) udvælges baseret på CD68-farvning, hvor positive og negative områder identificeres til efterfølgende analyse. GeoMX - DSP anvendes til at indsamle transcriptomic data fra disse rumligt definerede områder. Denne arbejdsgang muliggør identifikation og karakterisering af nye biomarkører relateret til trombedannelse og makrofagaktivitet.



NORDCOAG 2025

PRELIMINARY PROGRAMME

Wednesday, September 10th

Time	Session	Chair(s)
10.00-	Registering	
11.00-11.30	Opening of NordCoag 2025: Welcome and practical information	DSTH and the organizing committee
11.30-12.30	Satellite symposium 1: TBA	
12.30-13.15	Lunch	
13.15-14.30	Session 1: Arterial thromboembolic disease; heart, brain and beyond	Dorte Damgaard, Dpt. of Neurology, Aarhus University Hospital
14.30-15.00	Break and poster viewing	
15.00-16.00	Satellite symposium 2: TBA	
16.00-16.30	Break and poster viewing	
16.30-17.30	Session 2: Paediatric thrombosis and haemostasis	Marianne Hoffman, Dpt. of Paediatrics, Rigshospitalet & Nadine G Andersson, Paediatric Haematology and Oncology, Skåne University Hospital
18.30-20.00	Welcome reception	

Thursday, September 11th

Time	Session	Chair(s)
08.30-09.45	Session 3: Venous thromboembolic disease	Maja Hellfritzsch Poulsen, Dpt. of Cardiology, Aarhus University Hospital & Jørn Dalsgaard Nielsen, Dpt. of Cardiology, Bispebjerg and Frederiksberg Hospitals
09.45-10.00	Break and poster viewing	
10.00-11.00	Satellite symposium 3: TBA	
11.00-11.15	Break and poster viewing	
11.15-12.30	Session 4: News from the lab	Julie Brogaard Larsen, Dpt. of Clinical Biochemistry, Aarhus University Hospital
12.30-14.00	Lunch Nordic Haemophilia Council Meeting DSTH General Assembly	
14.00-15.00	Satellite symposium 4: TBA	
15.00-15.30	Break and poster viewing	
15.30-16.45	Abstract session	The organizing committee
18.45-	Congress Dinner	

COPENHAGEN 10-12 SEPTEMBER

CLARION HOTEL COPENHAGEN AIRPORT

PRELIMINARY PROGRAMME

Friday, September 12th

Time	Session	Chair(s)
08.15-09.30	Session 5: Fibrinogen and fibrinolysis	Else Marie Bladbjerg, Dep of Clinical Biochemistry, University Hospital of Southern Denmark, Esbjerg
09.30-09.45	Break	
09.45-10.00	Prize for best abstract- and best poster presentation	The organizing committee
10.00-11.00	Satellite symposium 5: TBA	
11.00-11.15	Break	
11.15-12.30	Session 6: Bleeding of unknown cause	Eva Leinøe & Eva Funding, Dpt. of Haematology, Rigshospitalet
12.30-12.45	Closing remarks	DSTH and the organizing committee

Scientific sessions and symposia in Ellehammer 2. Exhibition in Ellehammer 1.

Early bird registration	Regular registration	Late registration
4700,-	5100,-	5600,-
<ul style="list-style-type: none"> » Register between 15th March to 30th June » Fee cover congress participation, catering and welcome reception » Fee includes 25% VAT 	<ul style="list-style-type: none"> » Register between 1st July to 3rd September » Fee cover congress participation, catering and welcome reception » Fee includes 25% VAT 	<ul style="list-style-type: none"> » Register between 3rd to 9th September » Fee cover congress participation, catering and welcome reception » Fee includes 25% VAT

Registration opens March 15th at www.dsth.dk/nordcoag2025

The registration fee covers your participation in the congress, including all catering services and access to the welcome reception. Through the upcoming registration portal, you will also have the opportunity to sign up for both the welcome reception and the congress dinner.

Important dates

- March 15th 2025:** Registration opens
- March 15th 2025:** Abstract submission opens
- June 3rd 2025:** Venue booking at reduced rate
- June 30th 2025:** Deadline for abstract submission

For more information
visit our NordCoag-
website





EN DAG MED RONNI MIKKELSEN I NEUROINTERVENTIONEN

■ Af: **Ronni Mikkelsen**, overlæge, Røntgen og Skanning
Afsnit Neuro, Aarhus Universitetshospital



KL. 07.30:

Jeg møder ind på arbejde til fælles møde med afdelingens andre læger. Jeg ved, at der er to akutte patienter ud over dem, som allerede er booket. En med en subarachnoidal blødning (SAH) fra et aneurisme og en med et kronisk subduralt hæmatom, som skal have aflukket a. meningeae media for at forbygge recidiv. Jeg er desværre nødt til at aflyse en enkelt patient, som skulle have foretaget en udredningsangiografi for at få programmet til at hænge sammen; heldigvis inden pt. når ind på sygehuset.

KL. 08.00:

Efter morgenmøde på afdelingen går jeg forbi intensiv for at snakke med de pårørende til patienten med SAH. Patienten er bedøvet for bedre at kunne styre blodtrykket og undgå en re-blødning. Der er også lagt et dræn ind i hjernens ventrikelsystem. Jeg gennemgår vores overvejelserne ift. hvilke muligheder, der er for behandling. Både min endovaskulære behandling med et kateter, men også muligheden for mikrokirurgi ved mine neurokirurgiske kollegaer. Hos patienter med SAH er vi endovaskulært begrænsede af, at vi ikke kan give noget blodfortyndende forud for, at vi behandler aneurismet, da vi eller risikerer, at det brister igen. Det begrænser vores mulighed for at bruge stent eller andre fremmedlegemer, som skal ligge i selve karret. Jeg aftaler med familien, at vi vil lukke aneurismet igennem karrene hvis muligt,

og ellers vil jeg bede kirurgerne om at operere. Det er ikke en mulighed ikke at lukke aneurismet, da patienten har blødt.

KL. 09.00:

Vi går i gang med en patient, som allerede er bedøvet og som skal have foretaget en perkutan vertebroplastik (PVP) grundet smerter fra en sammenfalden hvirvel med infiltration af lymfom. Han får ikke noget blodfortyndende medicin, så det er ligetil. Hvis patienterne får AK-behandling, pauserer vi det op til indgrebet, og genoptager det samme dag. Pladehæmmende behandling er generelt ikke et problem, da vi kun laver et snit i huden på omkring 5 mm for hver kanyle. Jeg placerer en kanyle i hver side af hvirvellegemet, og fylder det op med cement, som skal stabilisere knoglen og forhåbentligt reducere smerterne. Patienten, som skal have aflukket a. meningea media som behandling for kronisk subduralt hæmatom, er ved at blive udskrevet, og jeg beder derfor i stedet sekretærerne om at finde en tid til patienten indenfor to uger.

KL. 10.00:

Jeg godkender blodprøver til en patient, som skal have behandlet et aneurisme med stentassiteret coiling dagen efter. Patienten har taget Acetylsalisylsyre og Clopidogrel i de sidste 5 dage. Vi tager blodprøver med at apparat på stuen, som hedder VerifyNow, for at teste, hvor hæmmede trombocytterne er. Det er den samme fremgang som stort set alle andre centre i Europa bruger, så hvis vi gerne vil kunne udveksle erfaringer, og få råd fra andre, er vi nødt til at bruge samme metode. Hæmningen er markant lavere end ventet, og jeg vælger derfor at udskifte Clopidogrel med Brillique, som jeg ordinerer som en bolus, så patienten er klar til i morgen.

KL. 11.00:

Nu er vi klar til at tage imod patienten med SAH. Jeg starter med at lede et kateter op til halsens kar fra lysken og undersøger, hvordan anatomien i aneurismet præcist er. Når man får flere detaljer fra angiografien ses det, at aneurismet har en smal hals. Så vurderingen er, at vi kan lukke det med coils. Jeg placerer ligeledes en ballon ved halsen af

aneurismet, dels for at kunne sikre, at coil pakken ikke kommer til at strække sig ud i kar lumen; men også for at kunne standse blodgennemstrømningen midlertidigt, hvis aneurismet brister, mens jeg coiler. Jeg får lukket aneurismet fuldstændigt med tre coils ved hjælp af ballonen. Jeg trækker de små katetre ud og laver de sidste billeder. Nu hvor aneurismet kun er lukket med coils, bliver den blodfortyndende behandling efter meget nem – vi plejer kun at give Acetylsalisylsyre i 4 uger, hvilket neurokirurgerne kan pausere, hvis de får behov for at udføre yderligere kirurgi på patienten.

KL. 12.30:

Jeg går forbi intensiv og fortæller de pårørende, at indgrebet er gået godt. Jeg giver også besked til neurokirurgerne, så de har mulighed for at begynde at vække patienten og ved, at de ikke behøver operere. Herefter får jeg lige spist en sandwich, inden jeg skal lave en sidste angiografi.

KL. 14.15:

Der er fælles konference med neurologer og neurokirurger om patienterne med Idiopatisk Intrakraniell Hypertension. Vi har en patient, som har alle de klassiske symptomer: hovedpine, tiltagende synstab og en forsnævring på en venøs sinus. Vi vælger derfor i fællesskab at tilbyde stentbehandling endovaskulært. Patienten forberedes som vores arterielle stent med dobbelt pladehæmmende behandling.

KL. 16.00:

Jeg tager hjem og passer tilkaldevagten hjemmefra. Da vi er få om at passe interventionsvagten har vi meget ofte vagt, men det hjælper, at vi har nogle rigtig gode kollegaer på neurologisk og neurokirurgisk afdeling, som er dem, der har brug for at kontakte os i vagten. Det, som primært fylder, er trombektomier, hvor vi skal fjerne tromber på stroke patienter i hjernens proksimale kar. Vi selekterer i samråd med en erfaren neurolog ud fra klinik, placering af tromben samt hvor meget hjernevæv, som allerede er infarceret. Denne aften kommer der heldigvis ikke nogen patienter, og jeg kan gå i seng og sove til dagen efter, hvor jeg skal undervise en stor flok kommende radiologer i neuroradiologi.

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:**

Sabrina Cordua Bech
Læge, ph.d.
Hæmtologisk afdeling
Sjællands Universitetshospital
Mail: sekretaer@dsth.dk

**Kasserer:**

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

**Junior-kasserer**

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

**Kontaktperson vedr. kurser og møder:**

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

**Kontaktperson vedr. sponsorer:**

Emil List Larsen
Læge, ph.d.
Afdeling for Klinisk Biokemi
Rigshospitalet
Mail: sponsor@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

**Medlem:**

Kaziwa Rasoul
Hoveduddannelseslæge
Hæmatologisk afdeling
Sjællands Universitetshospital, Roskilde
Mail: hjemmeside@dsth.dk

**Medlem:**

Birgitte Bjørnhart
Afdelingslæge, Ph.d.
Onkologisk afdeling
Odense Universitetshospital
Mail: bestyrelse2@dsth.dk

**Medlem:**

Stine Darkner
Afdelingslæge, ph.d.,
Kardiologisk afdeling
Sjællands Universitetshospital,
Roskilde

Opslagstavle

Kommende arrangementer

28.-29. marts 2025 Reykjavik	Nordic Platelet Symposium
10.-12. september 2025 København	Nordisk Koagulationsmøde www.dsth.dk/nordcoag2025
1.-3. december 2025 Nyborg	Ate-kursus www.dsth.dk/arrangementer
15.-17. april 2026 Nyborg	VTE-kursus www.dsth.dk/arrangementer
11.-13. november 2026 Nyborg	Blødningskursus www.dsth.dk/arrangementer

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

VI HØRER
GERNE FRA
DIG!

Kontaktpersoner

Formand

+ Erik Lerkevang Grove
formand@dsth.dk

Sekretær

+ Sabrina Cordua Bech
sekretaer@dsth.dk

Kasserer

+ Peter Kampmann
kasserer@dsth.dk

Sponsorer

+ Emil List Larsen
sponsor@dsth.dk

Kurser og møder

+ Rasmus Søgaard Hansen
kursus@dsth.dk

Hjemmeside og nyhedsmails

+ Amalie Lambert Mørkved
hjemmeside@dsth.dk

DSTHForum redaktionsudvalg

+ Eva Funding (redaktør)
Eva.funding@regionh.dk

+ Mariann Tang
mariann.tang@clin.au.dk

+ Christine Lodberg Hvas
c.hvas@dadlnet.dk

+ Christian Fenger-Eriksen
fenger-eriksen@clin.au.dk

+ Claus Ziegler Simonsen
clausimo@rm.dk

+ Jesper Revsholm
jesper.farup.revsholm@rsyd.dk

Referencer:

1. Godkendt produktresumé for Esperoct®.
2. Giangrande P et al. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017; 117:252–261.
3. Meunier et al. Safety and efficacy of a glycoPEGylated rFVIII (turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2017; 117: 1705–1713.

Esperoct® (turoctocog alfa pegol).

Pligttekst

Lægemiddelform: Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning. **Indikationer:** Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII). Esperoct® kan bruges i alle aldersgrupper. **Dosering og administration:** Behandlingen skal indledes under opsyn af en læge med erfaring i behandling af hæmofili. **Monitorering af behandlingen:** 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 under- el. overvægtige patienter. 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:** Nødvendig 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. Ved behandling af blødninger må der højst indgives en enkelt dosis på 75 IE/kg og en maksimal samlet dosis på 200 IE/kg i døgnet. **Perioperativ behandling:** Der må højst indgives en enkelt dosis på 75 IE/kg og en maksimal samlet dosis på 200 IE/kg i døgnet. Dosis hyppighed og behandlingens varighed skal altid tilpasses den enkelte patient på baggrund af patientens kliniske respons. **Profylakse:** Anbefalet dosis for voksne er 50 IE pr. kg legemsvægt hver 4. dag. Justering af dosis og doseringsinterval kan overvejes, baseret på opnået faktor VIII-niveau og blødningstendensen hos den enkelte patient. **Pædiatrisk population:** Anbefalet dosis til unge (12 år og derover) er den samme som for voksne. Anbefalet dosis for profylakse hos børn under 12 år er 65 IE pr. kg legemsvægt (50-75 IE/kg) administreret to gange ugentligt. Justering af dosis og doseringsinterval kan overvejes, baseret på opnået faktor VIII-niveau og blødningstendensen hos den enkelte patient. **Administration:** Intravenøs anvendelse. 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 el. over for et el. flere af hjælpestofferne. Kendt allergisk reaktion over for hamsterprotein. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler:** **Overfølsomhed:** Der kan forekomme allergilignende overfølsomhedsreaktioner, da det indeholder spor af hamsterproteiner, som kan medføre allergiske reaktioner. **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 igangsættes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer. **Nedsat faktor VIII aktivitet i tidligere behandlede patienter:** 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 børn. **Nedsat faktor VIII genfindning hos tidligere behandlede patienter:** Monitorering af pædiatriske patienter, herunder monitorering af faktor VIII-aktivitet efter dosis, anbefales. Hvis en blødning ikke er kontrolleret med den anbefalede dosis og/el. de forventede aktivitetsniveauer af faktor VIII ikke opnås uden tilstedeværelse af FVIII-inhibitorer, bør det overvejes at justere dosis, dosisfrekvens el. at seponere produktet. **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 el. betjene maskiner:** Påvirker ikke el. kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. **Bivirkninger: Blod og lymfesystem:** Inhibering af faktor VIII. **Hud og subkutane væv:** Pruritus, erytem, udslæt. **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:** Reaktioner på injektionsstedet. **Immunsystemet:** Lægemiddeloverfølsomhed. **Undersøgelser:** Nedsat niveau af koagulationsfaktor VIII. **Beskrivelse af udvalgte bivirkninger:** For beskrivelse af udvalgte bevirkninger, se pkt. 4.8 i det fulde produktresumé. **Overdosering:** Ikke rapporteret symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII. **Uforlideligheder:** Ingen data. Må ikke blandes med andre lægemidler el. rekonstitueres med injektionsvæske udover den medfølgende natriumchlorid solvens. **Tilskud:** Lægemidlet har ikke tilskud. **Indehaver af markedsføringstilladelsen:** Novo Nordisk A/S **Pakninger og priser:** Esperoct® 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE, 4000 IE og 5000 IE. Dagsaktuelle priser findes på www.medicinpriser.dk (DK25ESP00001)

Læs altid indlægssedlen omhyggeligt inden produktet tages i brug. Den fuldstændige produktinformation kan vederlagsfrit fås ved henvendelse til Novo Nordisk Denmark A/S, Kay Fiskers Plads 10, 6., 2300 Kbh. S, telefon +45 80 200 240. Besøg også www.novonordisk.dk (Ver. 10/2024)

Esperoct®

Nu godkendt til alle aldersgrupper¹



OP TIL
40°C

UDEN FOR KØL
I 3 MDR.^{#1}

OP TIL
30°C

UDEN FOR KØL
I 12 MDR.^{#1}

Rekombinant FVIII-injektion til behandling af voksne og børn med svær hæmofili A¹

Virkning

Udvidet halveringstid og forlænget plasma-aktivitet sammenlignet med standard rFVIII produkter.¹

Sikkerhed

Den overordnede sikkerhedsprofil for Esperoct® er sammenlignelig med andre rFVIII produkter* til behandling af patienter med hæmofili A, både angående hyppighed og type af bivirkninger.^{‡1-3}

Indikation:

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII). Esperoct kan bruges i alle aldersgrupper.¹

* efmoroctocog alfa, damoactocog alfa pegol og octocog alfa.³

‡ 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.^{1,2}

Esperoct® kan opbevares over stuetemperatur (>30 -40°C) i én sammenhængende periode på højst 3 måneder. Opbevaring ved stuetemperatur (≤ 30°C) i én sammenhængende periode på højst 12 måneder. Opbevaring i køleskab (2-8°C) op til 36 måneder. Bemærk: Må ikke anvendes efter udløbsdato uanset opbevaring.¹