

# AUTOREFERAT AF PH.D.-AFHANDLING: TROMBOCYTTERS BETYDNING FOR BLØDNING VED TROMBOCYTOPENI

AF: PERNILLE JUST VINHOLT, LÆGE, PH.D.

På en overraskende dejlig varm dag forsvarede jeg min ph.d. 31/3-2017. Forud lå adskillige års interesse i trombose og hæmostase-området og tre års arbejde på projektet med titlen: "Trombocytters betydning for blødning ved trombocytopeni".

Baggrunden for emnet er, at trombocytter er nødvendige i den primære hæmostase, og trombocytopeni er forbundet med øget risiko for blødning. Det er imidlertid ikke alle personer med trombocytopeni, der bløder. Vi ønskede at belyse betydningen af trombocytterne ved blødningsrisiko, specielt med fokus på om nedsat funktion af trombocytterne bevirker øget blødningsrisiko ved trombocytopeni.

Afhandlingen omfattede en sammenfatning samt fire studier.



SØREN RISOM KRISTENSEN, AALBORG OG PERNILLE DISKUTERER RESULTATERNE VED FORSVARET. OPPONENTERNE VAR: OVERLÆGE, PROFESSOR SØREN RISOM CHRISTENSEN, AALBORG UNIVERSITETSHOSPITAL OG OVERLÆGE, PH.D. EVA ZETTERBERG, SKÅNE UNIVERSITETSHOSPITAL

## FØRSTE STUDIE

I første studie fokuserede vi på, at der ved trombocytopeni typisk er mange konkurrerende tilstande af potentiel betydning for blødningsrisikoen. For overordnet at belyse trombocytaltets betydning, udførte vi et registerbaseret kohortestudie på over 20.000 voksne danskere, der havde deltaget i Næstveds befolkningsundersøgelse (GESUS). Information fra GESUS blev knyttet til information fra nationale registre, hvorved vi påviste en U-formet sammenhæng mellem trombocytaltal og mortalitet, selv hos personer uden komorbiditeter. Grænsen for øget mortalitet lå tæt op ad grænserne for referenceområderne. Der var herunder en tydelig relation til køn og alder. Dette er



VI UDFØRTE ET REGISTERBASERET  
KOHORTESTUDIE PÅ OVER 20.000  
VOKSNE DANSKERE

interessant, idet laboratorier for nuværende anvender køns- men ikke aldersrelaterede referenceområder. Derudover fandt vi, at højt trombocytaltal er forbundet med kardiovaskulær sygdom og lavt trombocytaltal med cancer. Der kunne ikke påvises en sammenhæng mellem trombocytaltal og blødning (1).

## ANDET STUDIE

I andet studie undersøgte vi anvendeligheden af eksisterende og rimeligt udbredte analysemuligheder. Vi undersøgte risikofaktorer for blødning i en prospektiv observationel undersøgelse på 197 indlagte patienter med cancer og trombocytopeni. De laboratorieværdier, der var forbundet med blødning, var høj kreatinin, højt karbamid, samt lavt hæmoglobin. Hæmatologiske parametre (herunder trombocytaltal, mean platelet volume og immature platelet fraction) samt trombocytfunktionen vurderet ved Multiplate™ prædikerede ikke blødning. Overordnet tilvejebragte studiet i et prospektivt design evidens for en række kendte risikofaktorer for blødning ved trombocytopeni (2).

## TREDJE STUDIE

Eksisterende trombocyttaggregationsanalyser, herunder også Multiplate™, er begrænsede ved, at resultatet er afhængigt af trombocytaltallet. Guldstandard, lystransmissions-aggregometri, kan slet ikke udføres ved trombocytopeni. Vi udviklede derfor en metode til bestemmelse af trombocyttaggregationen uafhængigt af prøvens trombocytaltal. Herefter anvendte vi metoden ved en undersøgelse af 20 patienter med trombocytopeni og akut myeloid leukæmi eller myelodysplastisk syndrom og sammenholdt fundene med raske personer (n=19). Vi påviste en nedsat trombocytfunktion hos patienterne sammenholdt med raske personer vurderet ved den nye trombocyttaggregationsmetode samt ved flowcytometrisk vurdering af trombocytaktiveringen. Derudover fandt vi, at ingen patienter med høj trombocyttaggregation havde blødningstendens (3).

## FJERDE STUDIE

Studiet er et observationelt af trombocytfunktionen hos personer med alkoholisk betinget levercirrose (n = 27) sammenlignet med raske personer (n = 22). Vi undersøgte trombocytfunktion og aktivitet ved flere forskellige metoder, herunder flowcytometri og fandt overordnet nedsat trombocyttaggregation og trombocytaktivering hos patienter med levercirrose. Det var dog primært patienter med lavt trombocytaltal, der havde nedsat trombocytfunktion. For patienter med normalt trombocytaltal blev tillige udført trombocyttaggregationsanalyse med 96-brønns lystransmissionsag-

gregometri, hvor multiple agonist-koncentrationer anvendes. Dette blev gjort med henblik på at vurdere om nogle patienter med levercirrose havde abnormt højt trombocyttaggregationsrespons, hvilket ikke var tilfældet. Da stabile patienter med levercirrose efterhånden opfattes som havende en balanceret sekundær hæmostase med normal kapacitet for trombindannelse, tilfører dette studie en vigtig manglende brik, der viser, at en del af disse patienter har en påvirket primær hæmostase og disse få personer kan have en øget blødningsrisiko (4).



## EN STOR FORNØJELSE

Det har været en stor fornøjelse at gennemføre et ph.d. forløb, og jeg har haft nogle gode vejledere:

**Mads Nybo**

Klinisk lektor, overlæge, ph.d.  
Afdeling for Klinisk biokemi og  
Farmakologi, Odense Universitetshospital

**Anne-Mette Hvas**

Professor, overlæge, ph.d.  
Blodprøver og biokemi,  
Aarhus Universitetshospital

## REFERENCER

- Vinholt PJ, Hvas AM, Frederiksen H, et al. Platelet count is associated with cardiovascular disease, cancer and mortality: A population-based cohort study. *Thromb Res* 2016.
- Vinholt PJ, Alnor A, Nybo M, et al. Prediction of bleeding and prophylactic platelet transfusions in cancer patients with thrombocytopenia. *Platelets* 2016: 1-8.
- Vinholt PJ, Frederiksen H, Hvas AM, et al. Measurement of platelet aggregation, independently of patient platelet count: A flow-cytometric approach. *J Thromb Haemost.* 2017;15(6):1191-1202.
- Vinholt PJ; Hvas AM, Nielsen C et al. Reduced platelet activation and platelet aggregation in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Platelets* 2017 (accepted).