

DSTHForum

Medlemsblad for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase



2 | 2003

Indhold

Formanden skriver:
DSTH i 10 år

Årsregnskab 2001/2002

Referater:

Første klubmøde om dyre-modeller
28th International Stroke Conference

Anmeldelse:

Referenceprogram for behandling af patienter med akut koronart syndrom uden ledsagende ST segmentelevation

Debat:

PREVENT-studiet

Baggrund:

Patientderiveret fibrinklæber og anden kirurgisk vævslim

Mødekalender



Kommende arrangementer i DSTH

BASALKURSUS I TROMBOSE OG HÆMOSTASE

Dato: 2.-3. juni Tidspunkt: Start kl. 9.00 d. 2. juni Slut kl. 16.00 d. 3. juni

Sted: Vejle fjord Centret, Stouby

Tilmelding nødvendig på tilmeldingsblanket som er udsendt til alle medlemmer.

CANCER AND THROMBOSIS - WHAT ARE THE CLINICAL IMPLICATIONS?

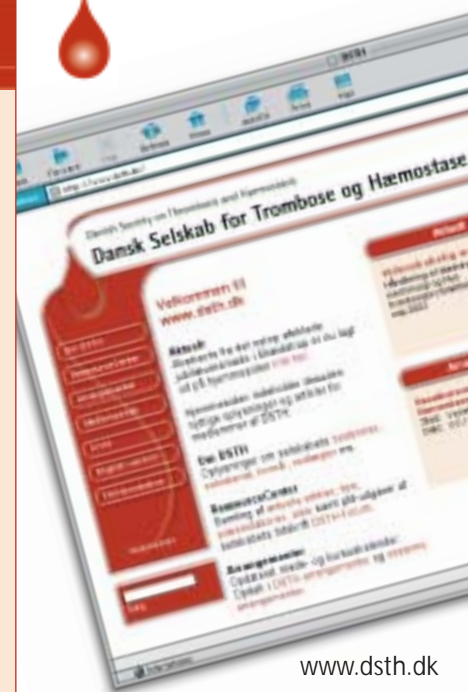
Dato: 2. oktober Videnskabeligt møde Sted og program følger.

MEDICINSK WORKSHOP

Dato: 23. oktober

Indhold og form: Gennemgang af behandlingsmuligheder for patienter med tromboembolisk sygdom. Interaktiv kursusdag.

Sted og program følger.



BESTYRELSE

Formand:

Jørn Dalsgaard Nielsen
Amtssygehuset i Gentofte, Koagulationslaboratoriet
Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup
Telefon: 39 77 31 30
E-mail: jdn@dadlnet.dk

Næstformand:

Steen Elkjær Husted
Århus Amtssygehus, Med. kardiologisk afd. A
Tage Hansens Gade 2, 8000 Århus C
Telefon: 89 49 75 75
E-mail: steen.husted@aes.auh.dk

Sekretær:

Søren Paaske Johnsen
Aarhus Universitet, Klinisk Epidemiologisk Afdeling
Vennelyst Boulevard 6, 8000 Århus C
Telefon: 89 42 60 83
E-mail: spj@soci.au.dk

Kasserer:

Maja Jørgensen
Amtssygehuset i Gentofte, Koagulationslaboratoriet
Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup
Tlf: 39 77 39 77
E-mail: maja.joergensen@dadlnet.dk
Reg.nr.: 9570 Kontonr.: 4989104

Øvrige bestyrelse:

Søren Risom Kristensen
Odense Universitetshospital, Afd. KKA, Klinisk biokemi
Søndre Boulevard 29, 5000 Odense C
Telefon: 66 11 33 33
E-mail: soeren.risom.kristensen@ouh.fyns-amt.dk

Lene Hjerrild Iversen
Århus Amtssygehus, kirurgisk afdeling L
Tage Hansens Gade 2, 8000 Århus C
Telefon: 89 49 75 75
E-mail: lene.h.iversen@dadlnet.dk

Hans Rahr
Odense Universitetshospital, Kirurgisk afd. A
Søndre Boulevard 29, 5000 Odense C
Telefon: 66 11 33 33
E-mail: rahr@dadlnet.dk

Suppleanter:

Jesper Stentoft
Århus Amtssygehus, Med.- hæmatologisk afd. B
Tage Hansens Gade 2, 8000 Århus C
Telefon: 89 49 75 75
E-mail: stentoft.haem.aarhusdadlnet.dk

Lars Ulrik Gerdes
Århus Amtssygehus, Klinisk-biokemisk afd.
Tage Hansens Gade 2, 8000 Århus C
Telefon: 89 49 75 75
E-mail: ulrik.gerdes@dadlnet.dk

KOLOFON

DSTH-Forum – nr. 2/2003
Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH).
Grundlagt 1993.
DSTH-Forum udgives af Dansk Selskab for Trombose og
Hæmostase. Bladet udkommer fem gange årligt.
ISSN 1602-6918

Forretningsudvalg

Jørn Dalsgaard Nielsen
Søren Paaske Johnsen

Nyhedsbrevets redaktion

Bestyrelsen

Videnskabelig redaktør

Søren Risom Kristensen

Teknisk red./webmaster

Torben Bjerregaard Larsen
Søren Paaske Johnsen

Redaktionel tilrettelæggelse og produktion

Tuen-media/TM Infolink

Udvalg

PR/Sponsorudvalg

Jørn Dalsgaard Nielsen
Steen Elkjær Husted
Søren Paaske Johnsen

Juridisk udvalg

Lene Hjerrild Iversen
Søren Risom Kristensen

Kursusudvalg

Jørn Dalsgaard Nielsen
Steen Elkjær Husted
Søren Paaske Johnsen

WEB-udvalg

Torben Bjerregaard Larsen (webmaster)
Jørn Dalsgaard Nielsen
Søren Paaske Johnsen

Uddannelsesudvalg

Jørn Dalsgaard Nielsen
Steen Elkjær Husted
Maja Jørgensen
Søren Risom Kristensen

Indlæg til DSTH-Forum

Alle indlæg fremsendes til DSTH, c/o Søren Paaske Johnsen, Aarhus Universitet, Klinisk Epidemiologisk Afd., Vennelyst Boulevard 6, 8000 C (e-mail: spj@soci.au.dk), og DSTH tilskynder alle der læser dette blad til fortsat at fremsende indlæg. Vi efterlyser især indlæg der har en generel interesse for vore medlemmer. Autoreferater fra afhandlinger inden for DSTH's interesseområder kan frit fremsendes og vil blive bragt løbende.

Indlæg vedlægges i elektronisk form sammen med et identisk print af materialet. For at lette det redaktionelle arbejde bør indlægget ikke formateres unødigt (ingen tabuleringer og manuel orddeling). Der må anvendes fed og kursiv samt variation i skriftstørrelsen for at anskueliggøre ønskede fremhævelser, mellemrubrikker og overskrifter m.m. Brug ens markering for det samme gennem hele materialet. Redaktionen forbeholder sig dog ret til at foretage typografiske tilretninger af hensyn til bladets samlede layout.

Gode tegninger kan vedlægges til indscanning. Udvalgte artikler eller PowerPoint-

præsentationer lægges parallelt ud på DSTH's hjemmeside (www.dsth.dk)
Et grafisk element som indgår i et Word eller WP-dokument, bedes om muligt også vedlagt som EPS- eller TIFF-fil. Er dette ikke muligt, kan grafiske elementer vedlægges som print (i god kvalitet) til indscanning.

Annonceinformation – se www.dsth.dk.

Deadlines 2003

3. udgave 2003	Mandag, 4. august
4. udgave 2003	Mandag, 29. september
5. udgave 2003	Mandag, 1. december

Hjemmesiden (www.dsth.dk)

Indlæg og præsentationer fra private sendes til DSTH's webmaster Torben Bjerregaard Larsen (webmaster@dsth.dk). Materialet vil efter vurdering af bestyrelsen kunne lægges ud på hjemmesiden. Det vil på kontraktvilkår være muligt for Industrien at få præsenteret de nyeste resultater inden for tromboseområdet. Interesserede bedes kontakte Sponsorudvalget (sponsor@dsth.dk).

DSTH i 10 år

Det er i år 10 år siden, at DSTH blev stiftet. Dette blev fejret ved selskabets årsmøde i Brædstrup. Med knapt 500 tilmeldte deltagere blev årsmødet et sandt tilløbsstykke. Emnet ved årsmødet var da også valgt, så der var noget for de fleste. Temaet var nemlig udviklingen inden for trombose og hæmostase set fra forskellige kliniske specialer (abstracts fra indlæggene kan ses på DSTH's hjemmeside: www.dsth.dk/index.jsp?id=3681). Med vanlig ihærdighed havde Hans Kræmmer Nielsen, Brædstrup, sørget for, at rammerne for mødet var i orden, både hvad angik den videnskabelige del af mødet og den efterfølgende festmiddag.

DSTH er et ungt selskab, men allerede gammelt nok til at have en historie. Denne blev fortalt og illustreret af Peer Wille-Jørgensen, der var med til at stifte selskabet. Repræsentanter for neurologi, kardiologi, intensiv terapi, kirurgi og gynækologi og obstetrik fortalte om landvindinger inden for undersøgelse og behandling af patienter med tromboemboliske og hæmoragiske hæmostaseforstyrrelser. Vi blev mindet om, at trombofili er et begreb, der får stadig nye facetter, men kunne også konstatere, at behandlingsmulighederne ved både tromboemboliske sygdomme og blødningstilstande er støt stigende. Nye trombocythæmmere har set dagens lys og benyttes i stigende omfang, specielt inden for det kardiologiske speciale. Ufraktioneret heparin er på næsten alle områder afløst af lavmolekylære hepariner, som nu måske afløses af syntetiske "mikrohepariner": forskellige pentasakkarider, som har meget længere biologiske halveringstider.

Behandling af svær sepsis og dissemineret intravaskulær koagulation har i mange år været en særlig udfordring i intensiv terapi afdelinger. Anvendelse af naturlige antikoagulantia som antitrombin har givet lovende resultater, og for to år siden blev det omsider i en fase III undersøgelse vist, at letaliteten ved svær sepsis kan nedsættes signifikant ved behandling med rekombinant aktiveret

protein C. Resultatet repræsenterer et gennembrud i behandlingen af en svær trombotisk tilstand, men varslers også, at vi står over for nye behandlingsmetoder, som af sundhedsøkonomiske grunde bør anvendes restriktivt. Der er udsigt til, at vi de kommende år vil blive præsenteret for nye terapeutiske metoder, som er meget effektive, men også meget specifikke og kostbare. Ukritisk brug af disse behandlingsmetoder vil kunne ruinere sundhedsvæsenet. Det er derfor nu mere end nogen sinde tidligere nødvendigt, at læger er i stand til at prioritere anvendelsen af forskellige lægemidler ved forskellige sygdomsbilleder. Dette gælder ikke mindst inden for trombose- og hæmostaseområdet, hvor stadigt flere rekombinante plasmaproteiner udvikles til terapeutisk brug.

AK-behandling med vitamin K-antagonister har været i brug i over 60 år og nærmer sig således pensionsalderen. Nye lovende midler som fx trombinhæmmeren ximelagatran undersøges i øjeblikket i fase III undersøgelser, men langtidseffekten og prisen er endnu ukendt. Foreløbig trives AK-behandling i bedste velgående. I Danmark er over 40.000 patienter i AK-behandling. Nyheder om AK-behandling har derfor stor interesse. Således blev også PREVENT-studiet, som blev publiceret i New England Journal of Medicine den 10. april, genstand for stor opmærksomhed og blev omtalt i DSTHForum allerede inden publikationen. I dette nummer af DSTHForum har Jørgen Jespersen nogle kritiske bemærkninger til studiet. Tak til Jørgen Jespersen for indlægget og også en tak til de andre medlemmer, som har sendt manuskripter til redaktionen. Med disse spontane henvendelser er DSTHForum ved at nå målet for sin mission: at blive et diskussionsforum for læger med interesse for trombose og hæmostase.

Jørn Dalsgaard Nielsen
Formand for DSTH



Bank Selskab for Tromsø og Hønsøen
Årsregnskab 2001/2002

Balansopgørelse for perioden 1. september 2001 - 31. august 2002

	2001/01	2001/02
Indtægter		
Indtægter	32.891	94.129
Arbejdsindtægter	247.231	198.988
Erstatningsindtægter	198.719	362.768
Erstatningsomkostning (bortsat)	0	1.188
Indtægter i alt	579.841	656.973
Udgifter		
Udgifter	81.969	99.299
Udgifter	166.618	179.111
Erstatningsudgifter	289.870	272.121
Administrationsudgifter	30.476	18.969
Indtækt af AV-udligning m.m.	44.477	0
Administrationsomkostning	0	17.411
Udgifter i alt	513.931	627.911
Indtægt i alt	67.910	329.062
Udgifter i alt	513.931	627.911
Resultat for styret og elektroniske poster	9.247	36.866
Resultatopgørelse	9.247	3.879
Resultat for elektroniske poster	15.412	64.374
Erstatningsindtægter	0	0
Erstatningsudgifter	0	26.519
Årets resultat	24.659	101.240

Lars Holmboe, Bestyrelsesformand
Søren Poulsson, Styrelsesmedlem
Lars Holmboe, Styrelsesmedlem
Søren Poulsson, Styrelsesmedlem

Bank Selskab for Tromsø og Hønsøen

Årsregnskab 2001/2002

Bank Selskab for Tromsø og Hønsøen
Årsregnskab 2001/2002

Balans 31. august 2002

	2001/01	2001/02
Eksterne		
Eksterne	105.768	141.094
Arbejdsindtægter	12.831	0
Erstatningsindtægter i alt	118.599	141.094
Indtægt i alt	288.218	315.891
Interne		
Egenkapital prisen	387.211	318.411
Overskud af årets resultat	11.421	77.788
Egenkapital i alt	398.632	396.199
Erstatningsudgifter	20.000	10.000
Erstatningsudgifter - forbeholdsmæssig	15.000	10.000
Erstatningsudgifter - elektroniske poster	20.000	20.000
Erstatningsudgifter i alt	55.000	40.000
Udgifter i alt	81.969	12.811
Erstatningsudgifter i alt	81.969	12.811
Resultat i alt	288.218	345.891

Lars Holmboe, Bestyrelsesformand
Søren Poulsson, Styrelsesmedlem
Lars Holmboe, Styrelsesmedlem
Søren Poulsson, Styrelsesmedlem

Bank Selskab for Tromsø og Hønsøen

Bank Selskab for Tromsø og Hønsøen

Søren Poulsson
Søren Poulsson
Styrelsesmedlem

Lars Holmboe
Lars Holmboe
Styrelsesmedlem

Erstatningsudgifter

6. November 2002

Michael Paul Larsen
Leder af Styret

Bank Selskab for Tromsø og Hønsøen

Første klubmøde om Dyremodeller i Trombose- og Hæmostaseforskning

Af Hans B. Rahr, Kirurgisk afd. A, Odense Universitetshospital

Dette det første af forhåbentlig mange spændende møder for dyreinteresserede trombose- og hæmostaseforskere fandt sted i Odense onsdag d. 23. april. En skygge gled kortvarigt over arrangørernes ansigter, da der med få timers varsel indløb afbud fra tre af foredragsholderne p.g.a. akut sygdom eller anden force majeure, men det var en trøst, at der derved blev mere tid til diskussion af de andre spændende præsentationer. Som forud annonceret var der fokus på metodologiske aspekter såsom valg af dyreart, analysemetoder, prøvetagningsteknikker m.v.

Liselotte Ebbesen fra Institut for Eksperimentel Klinisk Forskning/Klinisk Biokemisk Afd., Skejby Sygehus havde forfald, men havde fremsendt en kort skitse af sit Ph.D.-projekt, der drejer sig om patogenesen for udvikling af trombose hos rotter, der er påført hyperhomocysteinæmi ved en folinsyredepleteret diæt. Bl.a. udføres fuldblodstrombelastografi, TAT-bestemmelse, genekspressionsassays samt måling af enkelt koagulationsfaktorer.

Anna-Marie Münster fra Afd. KKA, Odense Universitetshospital, fremlagde ligeledes erfaringer fra sit Ph.D.-projekt, udført på Klinisk Biokemisk Afdeling i Esbjerg. Det drejer sig om en grisemodel for udvikling af akut lungeinsufficiens (ALI) efter en standardiseret skudlæsion i benet. Grisene blev skudt med riffel og efterfølgende behandlet i "intensivafsnit" i 48 timer. Der blev taget prøver af perifert blod og af væske fra bronkoalveolær lavage (BAL). Ved hjælp af et funktionelt assay (Coa-Test®) kunne der påvises en stigning i plasmakonzentrationen af opløseligt fibrin (SF) efter traumet, men der sås ingen ændring i TAT-konzentrationen og endog et fald i vævstromboplastin (TF)-niveauet. Den fibrinolytiske aktivitet i BAL-væsken blev målt v.h.j.a. et plasminspecifikt kromogent substrat. Årsager til den uændrede TAT-konzentration og den uventet faldende TF-konzentration blev diskuteret på mødet med vægt på mulige

forskelle mellem arterne, både m.h.t. anvendeligheden af (muligvis artsspecifikke) immunoassays og til kvantitative og kvalitative forskelle i koagulationssystemets opbygning og reaktioner på traumer. Som en særlig metodologisk udfordring fremhævede Anna-Marie vanskeligheden i at holde et relativt sart dyr som grisen i live i to døgn efter et svært traume.

Henrik Vad er aktuelt kirurgisk kursist på Odense Universitetshospital, men har tidligere arbejdet på Institut for Eksperimentel Klinisk Forskning med en kaninmodel til undersøgelse af bl.a. koagulation og fibrinolyse efter induktion af DIC med TF. Valget af TF som mere specifik trigger for DIC end f.eks. endotoxin blev fremhævet, og problemer med artsspecifikke immunoassays blev undgået ved at bruge rent funktionelle assays. Ved at tage ganske små blodprøver lykkedes det at få repetitive målinger, selv om kaninen er et ret lille dyr. Dette sidste kunne også fremhæves som en rent praktisk fordel, fordi forsøgsopstillingen kunne finde plads i "et hjørne af laboratoriet". I modsætning til Anna-Maries undersøgelser strakte observationsperioden sig kun over 6-8 timer. I en mere generel diskussion om valg af dyreart måtte det erkendes, at det ideelle valg ofte må vige for etiske, praktiske og økonomiske hensyn. I nogle situationer ville f.eks. bavianer kunne være det ideelle valg, men reelt må forsøg med sådanne arter anses for umulige at gennemføre her i landet, ikke mindst af dyreetiske grunde. Desuden kan selve den eksperimentelle problemstilling have betydning for valg af dyreart. Således er små dyr som gnavere billige og nemme at have med at gøre, men det er f.eks. ikke praktisk muligt at udføre BAL som i Anna-Marie's undersøgelse.

Mødet sluttede med enighed om at mødes igen efter sommerferien og fortsætte diskussionen, ikke mindst med bidrag fra de foredragsholdere, der havde måttet melde afbud.

28th International Stroke Conference i Phoenix, Arizona, 13.-15. februar 2003

Guðrun Boysen og Thomas Truelsen, Neurologisk afdeling, H:S Bispebjerg Hospital

Flere små studier af blodtryksøgning ved store media-
infarkter og ved intracerebrale hæmatomer viste forbed-
ring af den neurologisk funktion.

Mødet var domineret af præsentationer om forskellige
aspekter af trombolyse, mere end 60 i alt. Det blev
dokumenteret, at reokklusion efter trombolysebehand-
ling optræder i op til 30% af dem, der primært opnå-
ede rekanalisation. Reokklusion var forbundet med kli-
nisk forværring efter en primær forbedring.

En cost-utility analyse af i.v. rtPA behandling af akut
iskæmisk stroke i Canada viste, at behandlingen giver en
QALY (Quality Adjusted Life Year). For den initiale ind-
læggelse var der en øget omkostning på 2000 \$ pr. pati-
ent, men efter 2 år var der en økonomisk gevinst på
2000 \$ pr. patient. Det blev beskrevet som en win-win
situation.

En opgørelse fra fire stater i USA viste, at 4,2% af pati-
enter med akut cerebral iskæmi nu bliver behandlet
med rtPA. Symptomatisk ICH optrådte hos 3,8% heraf.
Analyser af eksisterende data af effekten af thromboly-
sebehandling til patienter behandlet indenfor 3 timer,
viste at effekten af thrombolyse muligvis har været
undervurderet i de officielle publikationer. Baggrunden
er, at forekomsten af risikofaktorer samt apopleksis-
værhedsgraden i den aktivt behandlede gruppe sam-
menlignet med dem der fik placebo, var forskellig. Når
man tog højde for disse forskelle, så det ud til, resulta-
tet af thrombolyse indenfor 3 timer efter symptomde-

but havde bedre outcome end tidligere antaget.

Nye generationer af trombolytica blev omtalt: Desmote-
plase og Tenecteplase. Endnu er kun ganske få patien-
ter behandlet med disse præparater.

Neuroradiologi ved akut apopleksi er nu helt domineret
af MR-teknik. DWI og PWI med påvisning af mismatch
anses fortsat for at give indikation for trombolyse-
behandling. En undersøgelse viste, at patienter uden
mismatch tilsyneladende ikke havde effekt af tromboly-
sebehandling. De fordelte sig på 2 grupper, hvoraf den
ene var patienter med meget små lakunære infarkter,
og den anden var patienter med meget store infarkter,
hvor der tilsyneladende ikke var noget hjernevæv, der
kunne reddes.

Konferencens mest positive nyhed var resultatet af at
behandle akut cerebral iskæmi med Abciximab, et
glycoprotein IIb/IIIa til intravenøs anvendelse indenfor 6
timer til cerebral iskæmi, nu undersøgt hos 400 patien-
ter. Der var en tendens til bedre neurologisk funktion,
om end undersøgelsen var for lille til at give et sikkert
resultat. En større fase 3 undersøgelse er planlagt.
Indenfor det endovaskulære område var der spændende
resultater med coiling af aneurismer og stenting af
stenoser i arteria carotis interna. Også ekstraktion af
tromber fra intrakranielle arterier blev præsenteret.
En session kaldet "the cold front" gennemgik resulta-
terne indenfor hypotermi-behandling, hvor nedkøling
efter hjertestop gav positivt resultat, mens der ikke var ▶

effekt af nedkøling ved svære kranietraumer. Ved apopleksi var flere studier igang, bl.a. Nordic Cooling Project.

Vedrørende postmenopausal hormonbehandling med konjugeret økvint østrogen og progesteron blev det fremført, at dette medførte øget risiko for apopleksi. Der var ingen berettigelse for brug af postmenopausal hormonbehandling til forebyggelse af karsygdomme. WEST undersøgelsen: 1 mg østradiol 17 beta gav en tendens til højere risiko for recidiv af apopleksi.

Hos kvinder var dødeligheden af apopleksi større end af cancer mammae, også i yngre aldersgrupper (North Manhattan).

Det blev endnu engang konstateret, at migræne med aura er en risikofaktor for apopleksi hos yngre kvinder. Rygning og P-piller forøger denne risiko.

Plasma homocystein som risikofaktor blev dokumenteret, ikke alene for apopleksi, men også for Alzheimers sygdom og vaskulær demens.

Indtagelse af fisk et par gange om måneden var forbundet med nedsat risiko for iskæmisk apopleksi.

Ved apopleksi uden kendt årsag var åbentstående foramen ovale ikke forbundet med forøget risiko.

Forhøjet antifosfolipid antistoffer og apopleksi: Hos denne gruppe fandtes ikke forskel på behandling med ASA og AK-behandling. Dvs. der er ikke evidens for AK-behandling af disse patienter.

Dosis af acetylsalicylsyre til trombocythæmmende

behandling er altid et emne for diskussion. Det notes, at FDA i USA anbefaler ASA dosis fra 50 mg til 325 mg daglig. Der menes ikke at være nogen dosis-effekt relation.

Patienter i behandling med ASA, som får en iskæmisk apopleksi, har signifikant højere risiko for recidiv end patienter, der ikke tidligere har fået ASA. For disse patienter var det ikke en fordel at få AK-behandling. Dette er et vigtigt resultat af WARSS undersøgelsen. Tidligere har der i Danmark været en tilbøjelighed til at sætte sådanne patienter i AK-behandling. Den optimale behandling kendes ikke.

Vedrørende genoptræning efter apopleksi var der fortsat mangel på evidensbaseret dokumentation for effekt af fysioterapi og ergoterapi. Der var dog studier, der viste, at mere fysioterapi var bedre end mindre, samt at delvis vægtbæring og samtidig gangtræning på gangbånd kunne bedre gangfunktionen.

I Tyskland og Østrig var man i gang med en ny undersøgelse af carotis endarterektomi versus stent ved stenosegrad på mere end 70%. Et stort randomiseret studie, kaldet SPACE, er i gang.

Novo Nordisk' internationale dosisbestemmende studie af muligheden for at hindre vækst af hæmatom ved ICH med koagulationsfaktor 7 blev præsenteret. Der var 4 danske præsentationer ved mødet.

Dagen før kongressen var der et 1-dags symposium for apopleksisygeplejersker.

Referenceprogram for behandling af patienter med akut koronart syndrom uden ledsagende ST segmentelevation i ekg'et

Peter Clemmensen, Hjertecentret, Rigshospitalet

Referenceprogrammet er udgivet af Sekretariatet for Referenceprogrammer under Lægeforeningen, dog således at SfR er et selvstændigt projekt finansieret af Center for Evaluering af Medicinsk Teknologivurdering (CEMTV). Programmet er udarbejdet af en arbejdsgruppe, nedsat af SfR, der i forordet erklærer uafhængighed af økonomiske interesser. Information om baggrunden for udarbejdelsen af referenceprogrammer kan hentes på hjemmesiden www.sfr.dk. Kort fortalt er baggrunden for at udarbejde referenceprogrammer som ovennævnte at sikre en ensartet høj kvalitet, der lever op til det europæiske AGREE – samarbejde (Assessment of Guidelines, Research and Evaluation). Helt centralt i dette er, at arbejdsgruppen tager stilling til evidens-grundlaget for de enkelte behandlingsvejledninger, baseret på en systematisk literatursøgning og kritisk gennemgang af de enkelte delstudiers metodologi.

Referenceprogrammet for behandling af patienter med akut koronart syndrom uden ledsagende ST-elevation i ekg, dvs. de patienter, der indlægges akut med ustabil angina pectoris, og hvor nogle efterfølgende diagnosticeres som non-Q AMI, baseret på en stigning i biokemiske infarktmarkører, er yderst velskrevet og koncist. Introduktionen beskriver suffi-cient den tilgrund-liggende metode samt inddeling i publikationstyper, hvor evidensen rangeres fra det højeste 1A, baseret på meta-analyser med systematisk oversigt til den laveste evidens IV, og der er tale om mindre serier, ekspertvurdering, m.v. Styrken i de enkelte anbefalinger graderes fra A til D, således at f.eks. re-kommendationer, der

baseres på et enkelt randomiseret klinisk studie, vil falde fra styrke A til B.

Kapitel 1 giver estimat over patientgruppens størrelse samt nødvendigheden for risikostratificering samt definerer referenceprogrammets målgruppe (bred), og slutter af med et forsøg på at afgrænse opgaven. Kapitel 2 gennemgår den akutte behandling systematisk fra smertebehandling gennem de enkelte stof-grupper fra anti-iskæmisk medicin til antitrombotisk medicin.

Kapitel 3 og 4 definerer behovet for anden adjuverende medicinsk behandling (statiner og ACE-hæmmere) og (tidlig) invasiv undersøgelse.

Kapitel 5 og 6 gennemgår grundigt nødvendigheden af opfølgende behandling, herunder non-farmakologisk behandling (rehabiliteringsprogrammer).

Kapitel 7 gennemgår summarisk sundhedsøkonomiske overvejelser.

Er der så slet ingen forbehold overfor et sådant referenceprogram. Jo, naturligvis!

For at starte med slutningen, er det naturligvis utilfredsstillende, at et så stort sundhedsmæssigt problem for hele den vestlige verden, sundhedsøkonomisk alene kan beskrives med "overvejelser". Arbejdsgruppen erkender selv disse begrænsninger, hvad enten der er tale om cost-effectiveness eller cost-utility-analyser. Konklusionerne bliver da også yderst vage pga. den manglende evidens, og nærværende anmelder kan kun finde 2 dominante terapiformer, nemlig acetylsalicylsyre (ikke vurderet i rapporten) og rygestop/afvænnig. Metodologien har naturligvis også sine begræns-

ninger. Bl.a. er arbejdsgruppen loyal overfor det internt medicinske/kardiologiske paradigme og læner sig stærkt op ad Cochrane-analyser, der af nogle opfattes som kontroversielle. Selv om udgangspunktet er klinisk evidens, tillader man alligevel positive markeringer for "god klinisk praksis".

I afsnittet om akut behandling burde vigtigheden af betablokker tydeliggøres, bl.a. for patienter med nedsat venstre ventrikel pumpefunktion, selv om der kompenseres for denne detalje i et senere kapitel. Et par særlige kritikpunkter og interesser for dette videnskabelige selskab er beskrivelsen af FRISC 2 undersøgelsen, hvor man konkluderer, at langtidsbehandling med dalteparin i mere end 45 dage er uden signifikant effekt, hvilket baseres på en retrospektiv analyse af data samt at behandling med clopidogrel "bør" gives, mens glykoprotein IIb/IIIa receptorhæmmere, som arbejdsgruppen selv indrømmer et højere evidens og styrkeniveau, kun "kan supplere" den øvrige behandling.

Den største kritik af sådanne referenceprogrammer må være manglen på vejledning i den praktiske gennemførelse af rekommendationerne. Antallet af præparater, der skal gives til denne patientgruppe, disses bivirkningsprofil og interaktioner, er langt fra trivielt. Lidt frækt kunne man spørge, om ikke resuméet af anbefalingerne, der både er trykt i rapporten og senere udgivet i A4-format, er alt nok, idet den omgivende tekst kun tjener som støtte til de efterfølgende referencer. Altså, man kunne savne et

par simple skemaer til forslag til praktisk implementering på de enkelte afdelinger.

Konklusion

På trods af ovennævnte kritikpunkter er denne anmelder imponeret over det store, grundige arbejde, der ligger til grund for dette velskrevne referenceprogram.

For at understøtte kvaliteten kan det nævnes, at programmet også har undergået peer review ved professor Lars Wallentin, Sverige og overlæge Jan-Erik Otterstad, Norge.

Der er ingen tvivl om, at referenceprogrammet bør være udgangspunktet for lokale behandlingsvejledninger på alle danske medicinske afdelinger. Man kan håbe, at dette instrument kan bidrage til evidensbaseret behandling af danske patienter, måske pga. udefrakommende pres fra pårørende og advokater samt auditører, der har nem adgang til referenceprogrammet. Manglende implementering af referenceprogrammer som nærværende, er desværre blevet højaktuelt, f.eks. gennem det amerikanske CRUSADE-projekt, der har vist øget mortalitet for denne patientgruppe på institutioner, hvor referenceprogrammer ikke blev efterlevet. Referenceprogrammet er kun gyldigt til januar 2004, hvor arbejdsgruppen/Sekretariatet for Referenceprogrammer lover, at det vil blive taget op til revision. Jeg håber dette vil ske, så vi fortsat kan sikre en tidssvarende og evidensbaseret behandling af patienter med koronarsyndrom.



„Langtidsbehandling med lavdosis warfarin mod retrombose – PREVENT studiet“

Jørgen Jespersen, Klinisk biokemisk afdeling, Centralsygehuset i Esbjerg, og afdeling for tromboseforskning, Syddansk universitet

I DSTHForum (nr. 1, 2003) omtales under den nye rubrik "Klip fra litteraturen", der i øvrigt er en glimrende ide, et studium af Paul M. Ridker og medarbejdere "Long-Term, Low-Intensity Warfarin Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism", der vil blive publiceret i New England Journal of Medicine, 10. april 2003. Imidlertid har redaktionen ved tidsskriftet konkluderet, at resultaterne er så overbevisende, at det har retfærdiggjort en præpublikation, der er tilgængelig elektronisk. Det er denne elektroniske version, som Torben Bjerregaard Larsen refererer i DSTHForum.

I notatet om PREVENT-studiet omtaler Bjerregaard Larsen studiet med særlig vægt på, at designet og resultaterne er interessante med henblik på forebyggelse af recidiverende venøs trombose ved anvendelse af lavdosis af antikoagulationsbehandling i form af en vitamin-K antagonist.

Jeg er helt enig i, at Ridker og medarbejderes undersøgelse overbevisende demonstrerer værdien af langtidsbehandling med warfarin med henblik på forebyggelse af recidiv af venøs trombose hos patienter, som allerede har været i behandling med vitamin-K antagonist warfarin i mere end 6 måneder. Imidlertid kan der rejses berettiget tvivl om, hvorvidt forfatterne kan påberåbe sig, at disse resultater rent faktisk er opnået på baggrund af anvendelse af en lavere end traditionel warfarin dosering og opnåelse af en INR værdi imellem 1,5-2,0.

Det, der med andre ord kan sættes spørgsmålstegn ved, er valg af laboratoriekontrol og laboratoriekalibrering i de 52 centre, som er involveret i undersøgelsen.

I stedet for anvendelsen af en konventionel protrombintid, dvs. bestemmelse i plasma af de K-vitamin afhængige koagulationsfaktorer II, VII og X, baseret på anvendelsen af det af WHO etablerede system til at udtrykke protrombintiden i INR, har forfatterne anvendt et patientnært apparatur med hurtig INR svarafgivelse (CoaguChek (Roche)), og anvendelse af fuldblod.

I de senere år er der publiceret en række undersøgelser, der kan indicere, at anvendelse af patientnært

apparatur kan være en fornuftig vej at betrede i forbindelse med kontrol af behandling med vitamin-K antagonist, og evt. suppleret med et computer doseringsstøtte system.

Problemet i undersøgelsen er imidlertid, at der ikke foreligger klar og entydig beskrivelse af den af WHO rekommanderede procedure for kalibrering af udstyrene og etablering af International Sensitivity Index (ISI). Til dokumentation for at INR i undersøgelsen har ligget imellem 1,5-2,0 påberåber forfatterne sig anvendelsen af et vævstromboplastin med ISI værdien 2,0. Der foreligger ingen dokumentation for, hvordan denne ISI-værdi er sikret i de enkelte centre, og dermed også sikring af variation imellem apparaturerne. Der foreligger heller ikke dokumentation for, hvordan pålideligheden af de enkelte apparaturer er sikret, f.eks. ved et eksternt kvalitetssikring program. Indtil for nylig har der kun været én tilgængelig metode med henblik på kalibrering af patientnært apparatur, og denne procedure er temmelig kompleks og forholdsvis vanskelig at gennemføre. Denne procedure blev beskrevet af Tripodi og medarbejdere i 1993 og kræver, at ISI fastlægges ved gennemførelse af en multicenter undersøgelse med mindst 5 centre, som dokumenteret i regi af "European Concerted Action on Anticoagulation (ECAA)", der er et EU støttet projekt, bl.a. omfattende et patientnært monitor projekt inden for EU's "Standardisation, Measurement, and Testing Programme". I ECAA projektet er det for nylig vist, at der kan gennemføres en pålidelig, men mere simpel ISI kalibrering, bl.a. for CoaguChek ved anvendelse af certificerede lyophiliserede plasmaer. CoaguChek anvender kanin vævstromboplastin i teststrimlerne. Det gælder også i PREVENT undersøgelsen, men forfatterne godtgør ikke, hvorvidt der er anvendt samme lot-nr. af teststrimler ved de 52 centre over den knapt 4-årige periode, som undersøgelsen løb. Det kan ikke udelukkes, at der er gennemført en så exceptionelt stor produktion af samme lot-nr., men næppe realistisk på grund af overskridelse af udløbsdato. Så der har næppe været anvendt det samme lot-nr. i hele undersøgelsesperioden. Imidlertid varierer ISI fra det ene lot-nr. til det andet. Således har en

række ECAA studier vist, at den gennemsnitlige ISI-værdi for forskellige lots svinger fra 1,51-2,11. Et klart udtryk for nødvendigheden af kalibrering af de enkelte lots.

I ét af ECAA's multicenter studier gav et lot nr. med ISI-værdien 1,75 lavere gennemsnit INR-værdi med CoaguChek sammenlignet med "en sand" INR- værdi opnået med konventionel WHO kalibrering. Det er således meget tænkeligt, at apparatur INR- værdi mellem 1,5-2,0 snarere repræsenterer "en sand" INR- værdi mellem 1,65-2,15. Hvis INR bestemmelsen er baseret på et lot-nr. med en ISI-værdi på 1,51 vil INR-værdien være væsentligt højere. Dette forhold understreger, at ved anvendelse af forskellige lots af teststrimler er det nødvendigt at gennemføre ISI kalibreringer af hvert produceret lot.

Andre multicenter undersøgelser inden for ECAA har dokumenteret, at såfremt der ikke gennemføres en optimal ISI kalibrering, vil den gennemsnitlige INR- værdi afvige betydeligt fra den "sande" INR- værdi bestemt med en veldefineret manuel teknik og anvendelse af WHO's internationale reference vævstromboplastin præparationer. ECAA har forsøgt at vise nye veje med henblik på at sikre

optimal anvendelse af patientnært apparatur. Det er nødvendigt, idet det i øjeblikket ikke med de tilgængelige patientnære apparaturer er muligt at opnå en tilstrækkelig analysekvalitet, - først og fremmest på grund af kalibreringsusikkerheden og den deraf afledte bias, men også upræcision. Hvad disse forhold angår, adskiller CoaguChek sig ikke fra andet patientnært apparatur, eksempelvis ved bestemmelse af B-Glucose, som for nyligt omtalt i Ugeskrift for Læger.

Det skal endelig anføres, at den gennemsnitlige warfarin dosis på 4 mg i undersøgelsen ikke er en urealistisk dosis for opnåelse af INR intervallet 2,0-3,0 i de fleste patient populationer!

Det kan konkluderes, at vel er Paul M. Ridker og medarbejders undersøgelse interessant, og den anviser nye veje med henblik på forebyggelse af recidiv af venøs trombose. Undersøgelsen dokumenterer desværre ikke, om kvalitetssikring og ISI- kalibrering er gennemført med henblik på sikring af et terapeutisk INR- interval, - imellem 1,5-2,0.

Ovennævnte forhold vil blive drøftet nærmere i forbindelse med SSC mødet i Birmingham i tilslutning til ISTH kongressen i juli.

Supplerende litteratur

1. Tripodi A, Arbini AA, Chantarangkul V, Bettega D, Mannucci PM. Are capillary whole blood coagulation monitors suitable for the control of oral anticoagulant treatment by the International Normalized Ratio? *Thromb Haemost* 1993;70:921-4.
2. Poller L, Keown M, Chauhan N et al. European Concerted Action on Anticoagulation. Minimum number of centres for reliable International Sensitivity Index calibration of CoaguChek and TAS point-of-care whole blood monitors. *Thromb Res* 2002;107:61-66.
3. Poller L, Keown M, Chauhan N et al. European Concerted Action on Anticoagulation. The use of plasma samples to derive International Sensitivity Index of whole blood Prothrombin Time Monitors. *Clin Chem* 2002;48:255-260.
4. Shiach CR, Campbell B, Poller L, Keown M, Chauhan N. Reliability of point-of-care prothrombin time testing in a community clinic: a randomised crossover comparison with hospital laboratory testing. *Brit J Haemat* 2002;119:370-375.
5. Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AMHP, Tripodi A, Shiach C, Jespersen J. Evaluation of a method for International Sensitivity Index calibration of two point-of-care prothrombin time (PT) monitoring systems (CoaguChek Mini and TAS PT-NC) with fresh plasmas based on whole blood equivalent PT. *Clin Chem* 2002; 48:1672-80.
6. Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AMHP, Tripodi A, Shiach C, Jespersen J. International Normalised Ratio variability of CoaguChek and TAS point-of-care testing whole blood prothrombin time monitors. *Thromb Haemost* 2002; 88: 992-5.
7. Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AMHP, Tripodi A, Shiach C, Jespersen J. An assessment of lyophilised plasmas for ISI calibration of CoaguChek and TAS whole blood prothrombin time monitors. *J Clin Pathol* 2003; 56:114-9.
8. Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AMHP, Tripodi A, Jespersen J, Shiach C. Minimum numbers of ECAA lyophilised plasmas for ISI calibration of CoaguChek and TAS point-of-care whole blood prothrombin time monitors. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 232-40.
9. Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AMHP, Tripodi A, Shiach C, Jespersen J. Reliability of International Normalised Ratios (INR) from CoaguChek Mini and TAS PT-NC whole blood point-of-care test monitor systems (fremsendt).
10. Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AMHP, Tripodi A, Shiach C, Jespersen J. An assessment of a method for ISI calibration of two whole blood point-of-care PT monitor systems based on lyophilised plasmas using whole blood equivalent PT. *J Thromb Haemost* (i trykken).
11. Poller L, Shiach CR, MacCallum PK., Johansen AM, Münster AM, Magalhães A, Jespersen J, on behalf of the European Concerted Action on Anticoagulation. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. *Lancet* 1998; 352: 1505-9.
12. Borch-Johnsen K, Beck-Nielsen H, Christiansen JS, Heickendorff L, Brandslund I, Faber JO, Olivarius NF. Vejledning i diagnostik af type 2-diabetes. *Ugeskr Læger* 2003; 165: 1558-61.

Patient-deriveret fibrinklæber og anden kirurgisk vævslim

Henrik Kåre Kjærgård, Thoraxkirurgisk afdeling, Amtssygehuset i Gentofte

Der er i dag stor interesse for kirurgisk vævslim ikke kun til hæmostase, men også til at binde væv sammen og for de biologiske vævslimes vedkommende som et middel til at fremme sårhelingen (1-3).

Syntetisk vævslim (Bio-Glue®: www.cryolife.com) består af bovint serum albumin, der bliver krydsbundet af glutaraldehyd. Indholdsstofferne er således ikke er naturligt forekommende i organismen, og vævslimen er derfor ikke nedbrydelig. Glutaraldehyd er toksisk, og Bio-Glue anvendes næsten udelukkende ved højrisiko operationer som aortadissektion og aortaaneurysmer. Bio-Glue sprøjtes ind imellem lagene af aorta, der limes sammen. Bio-Glue er stærkere end fibrinklæber og forandrer ydermere vævet, så det bliver læderagtigt og holder bedre og derfor er lettere at sy i. Det er tillige indiceret at anvende Bio-Glue omkring anastomosen mellem karprotesen og aorta, men her kan fibrinklæber også anvendes.

Fibrinklæber (Tisseel®: www.tissue sealing.com) findes i Danmark i en frossen form (Tisseel Duo®) bestående af en dobbeltløbet sprøjte indeholdende 2 eller 5 ml fibrinogenkoncentrat og en sprøjte indeholdende et tilsvarende volumen humant thrombin i en steril pakning. Den frosne fibrinklæber tages ud af fryseren og tøs op i operationsstuen på ca. 15 min. Når luftboblen bevæges frit i fibrinogenopløsningen (den mest viskøse del) er fibrinklæber klar til brug. Tisseel appliceres med en nål eller et trykluft spray system, hvorved en større overflade f.eks. en lungereseaktionsflade kan dækkes. Fibrinklæber kan ikke stoppe arteriel blødning og anvendes bedst profylaktisk på en tør overflade, f.eks. til forsegling af en anastomoselinje eller lufttutætheder i lunger.

Patient-deriveret fibrinklæber (Vivostat®: www.vivolution.dk). Fremstillingen er baseret på enzymet batroxobin. Der udtages 120 ml af patientens blod til fremstilling af fibrinklæber, som foregår ved en fuldautomatisk, mikroprocessorkontrolleret proces på ca. 30 min. Batroxobin virker på patientens fibrinogen, hvorved fibrinopeptid A fraspaltes. Batrox-

obinet er bundet til biotin, og batroxobin-biotin kompleksbindes til avidin-agarose, som filtreres bort, så batroxobinet ikke går ind i patienten. Når fibrinklæber skal anvendes tilsættes en pH10 buffer, og koagulationskaskaden fortsætter ved neutralt pH. Endogent prothrombin omdannes til thrombin. Fibrinopeptid B fraspaltes og faktor XIII aktiveres, hvorved der dannes en fibrin II opløsning, som polymeriserer og er en klinisk anvendelig fibrinklæber. Vivostat kan kun appliceres med en spray. Indholdsstofferne i Vivostat er patientens egne. Der tilsættes ikke thrombin eller aprotinin, og der er ikke beskrevet bivirkninger til anvendelsen af Vivostat (1).

Diskussion

De kirurgiske vævslime, der findes på markedet i Danmark, er alle særdeles velegnede og har forskellige specifikke indikationsområder, således at de supplerer hinanden og alle indgår i et komplet kirurgisk armatur. På grund af prisen, der for ingen af vævslimenes vedkommende er under 1500 kr., har de ikke fundet rutinemæssig anvendelse i Danmark. Der er i dag evidens for effekt af vævslim ved en lang række operationer, når konventionelle metoder ikke virker; profylaktisk mod blødning og mod udsiven af liquor, lymfe eller luft (1). Det kræver en vis indlæring at anvende vævslim ligesom for andre typer af kirurgiske hjælpemidler.

En klinisk anvendelig fibrinklæber har et fibrinindhold på 20-40 mg/ml. Ved lavere koncentrationer, f.eks. ved tilsætning af thrombin til plasma, dannes en gelé, der ikke har karakter af et koagel. Ved meget høje koncentrationer af fibrin bliver koaglet hårdt og ueftergiveligt. Tisseel indeholder næsten dobbelt så meget fibrin (ca. 35 mg/ml i den færdige lim) som Vivostat (ca. 20 mg/ml), og Tisseel er derfor stærkere, mens Vivostat er mere elastisk, og en vis elasticitet er ønskelig, specielt når fibrinklæber anvendes på bevægelige organer som hjerte og lunger. Dannelsen af Vivostat initieres af en pH-ændring (neutralisering), og adhæsionen til vævet er instantan, i modsætning til Tisseel, hvor fibrinogenet skal omdannes til fibrin



af thrombin, og den enzymatiske proces er lidt langsommere. For begge fibrinklæberes vedkommende opnås størst styrke, når fibrinet har polymeriseret i et par minutter (1).

Patientens fibrinogenindhold kan variere (2-6 mg/ml), som følge af fysiologiske eller patologiske forhold, men slutresultatet af Vivostat fremstillingprocessen er en fibrinklæber med en konstant koncentration på ca. 20 mg/ml, så kirurgen kan regne med at få en vævslim med samme styrke og egenskaber hver gang (4). Til gengæld varierer volumen af fibrinklæber (gennemsnit 4,5 ml) fra under 4 ml, hvis patienten har et lavt fibrinogenindhold til over 5 ml ved et højt fibrinogenindhold.

For at undgå uønskede virkninger af thrombin, bør thrombinkoncentrationen i konventionelle fibrinklæbere være så lav som mulig, og det er formentlig aldrig indiceret med en koncentration over 500 IU/ml. Der findes en "langsomt virkende" fibrinklæber med en lav thrombinkoncentration (4 IU/ml), således, at man kan nå at massere fibrinklæberen ind i en karpotese for at tætnen eller tilsætte antibiotika, vækstfaktor eller andet til fibrinklæberen, inden den størkner. Risikoen ved anvendelse af Tisseel (fremstillet af poollet donorplasma) anses i dag for minimal, fordi virusinaktiveringsmetoderne er forbedrede, og man er gået over til at bruge humant thrombin.

Tisseel er tilsat en fibrinolysehæmmer, aprotinin (bovint), der stabiliserer koaglet og forsinket nedbrydningen i organismen, men alle former for fibrinklæber er nedbrydelige og resorberes efter nogle uger afhængig af den fibrinolytiske aktivitet i vævet. Fibrinklæber stimulerer væksten af fibroblaster og er ikke forbundet med en øget risiko for sårinfektion eller adhærencedannelse. Den eneste gode grund til ikke at anvende fibrinklæber er prisen. Men der er i dag evidens for, at forsegling af lungeresektionsfladen efter en lungeoperation medfører afkortet dræn- og indlæggelsestid, således at der er en besparelse af hente ved disse operationer (5). I øvrigt er der kun få cost-benefit studier, og fibrinklæber bør derfor indtil videre kun anvendes, når konventionelle metoder ikke er tilstrækkelige, men så er det til gengæld også indiceret, for at minimere mængden af blodtransfusioner (1,2). Den relativt lange præparationstid gør logistikken for anvendelsen kompleks. Når der er et blødningsproblem, og der peroperativt træffes beslutning om at anvende et lokalt virkende hæmostatikum, kan kirurgen ikke altid vente i 15-30 min på at fibrinklæberen bliver klar til brug. Fibrinklæberen præpareres derfor ofte før højrisikoperationer, f.eks. reoperationer, aneurysmer m.m., hvor der forventes betydende blødning. Fibrinklæber anses at have et stort potentiale til fremme af sårhelingen, og fibrinklæberen kan tillige fungere som en matrix for stoffer der frigøres lokalt f.eks. værksthormon eller antibiotika (3, 6).

Referencer

1. Kjærgård H K. Patient-derived fibrin sealant: clinical, preclinical and biophysical aspects. Lægeforeningens Forlag. København 2003.
2. Larless PA, Anthony DM, Henry DA. Systematic review of the use of fibrin sealant to minimize perioperative allogeneic blood transfusion. Br J Surg 2002; 89: 695-703.
3. Currie LJ, Sharpe JR, Martin R. The use of fibrin glue in skin grafts and tissue-engineered skin replacements: a review. Plast Reconstr Surg 2001;108:1713-1726.
4. Velada J L, Hollingsbee D A. Physical characteristics of Vivostat patient-derived sealant. Implications for clinical use. Eur Surg Res 2001; 33: 399-404.
5. Fabian T, Federico J A, Ponn R A. Fibrin glue in pulmonary resection: a prospective, randomized, blinded study. Ann Thorac Surg 2003; 75: 1587-1592.
6. Wong C, Inman E, Spaethe R, Helgerson S. Fibrin-based biomaterials to deliver human growth factors. Thromb Haemost 2003; 89: 573-582.

Kalender – Eksterne møder

XIX Congress of the International Society

on Thrombosis and Haemostasis

Birmingham, England

12.-18. juli, 2003

<http://www.isth2003.co.uk>

European Thrombosis Research Organisation

10th advanced Teaching Course in Thrombosis

Blankenberge, Belgien

25.-31. oktober, 2003.

<http://www.kuleuven.ac.be/mcm/EurThrombosis/>

The American Society of Hematology

45th Annual Meeting And Exposition

2003 ASH Annual Meeting

San Diego, Californien, USA

6.-9. december, 2003

<http://www.hematology.org/meeting/>

XX Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis

Sydney, Australia

5.-13. august, 2005

President, C.N. Chesterman

<http://www.pharm.ox.ac.uk/bsht/>

XXI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis

Geneva, Switzerland

7.-13. juli, 2007

President, H. Bounameaux

<http://www.med.unc.edu/isth/welcome>