



DSTH FORUM

#2 2024
Medlemsblad
Dansk Selskab
for Trombose
og Hæmostase

2024



TEMA: TRANSFUSION

SIDE 12

Solvent/detergent-
behandlet plasma

SIDE 15

Blødningskursus i Nyborg

SIDE 16

Post partum blødning
– om koagulopati og blodtab

SIDE 22

Fibrinogenkoncentrat
eller cryopræcipitatpool
til blødende patienter?

SIDE 26

Transfusion med fuldblod
ved livstruende blødning?

SIDE 29

Præhospital transfusion

SIDE 32

Et døgn med vagthavende læge
på Klinisk Immunologisk Afdeling
og Region Nordjyllands blødningsvagt

SIDE 34

Præoperativ koagulationscreening – et kig
i krystalkuglen eller et kast med en terning?

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 trombocytaltal på $\geq 50 \times 10^9/l$
** n=32

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

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

Doptelet®
(avatrombopag) tablets

 sobi

Kære læsere ...

DSTH tilskynder alle, der læser dette blad, til fortsat at fremsende indlæg. Vi efterlyser især indlæg, der har en generel interesse for vore medlemmer. Autoreferater fra afhandlinger inden for DSTHs interesseområder kan frit fremsendes og vil blive bragt løbende.

Indlæg fremsendes elektronisk i Word-format. For at lette det redaktionelle arbejde, bør indlægget ikke formateres unødigt. Dvs. ingen tabuleringer og manuel orddeling. Der må anvendes fed og kursiv samt variation i skriftstørrelsen for at anskueliggøre ønskede fremhævelser, mellemrubrikker og overskrifter m.m. Brug ens markering for det samme gennem hele materialet. Redaktionen forbeholder sig dog ret til at foretage typografiske tilretninger af hensyn til bladets samlede layout. Indgår der grafiske elementer (fotos, tabeller, figurer eller lign.), bedes disse vedhæftet som PDF- eller JPEG-filer i høj opløsning (300 ppi/dpi).

Indlæg fremsendes pr. mail til redaktør Eva Funding:
Eva.funding@regionh.dk

DEADLINE
FOR INDLEVERING
AF MATERIALE
TIL NÆSTE NR.:
9/9 2024

Indhold

- + Leder: Solskin, hygge og skarpe foredrag 5
- + Vinder-foredrag fra DSTH Forårsmøde 2024 8
- + Steen Husteds mindelegat 11
- + Solvent/detergent-behandlet plasma..... 12
- + Blødningskursus i Nyborg..... 15
- + Post partum blødning – om koagulopati og blodtab 16
- + Fibrinogenkoncentrat eller cryopræcipitatpool til blødende patienter? 22
- + Transfusion med fuldblod ved livstruende blødning? 26
- + Præhospital transfusion 29
- + Et døgn med vagthavende læge på Klinisk Immunologisk Afdeling og Region Nordjyllands blødningsvagt 32
- + Præoperativ koagulationscreening – et kig i krystalkuglen eller et kast med en terning? 34
- + Bestyrelse, udvalg og kontaktpersoner 38



DSTHForum

Nr.: 2, 2024
Trykt: Juni 2024
ISSN: 1602-6918
Årlige udgaver: 4
Oplag: 400 stk. pr. udgave

Redaktør

Eva Funding
Overlæge, Klinisk lektor
Afdeling for Blodsygdomme
Rigshospitalet
Mail: Eva.funding@regionh.dk

Announceinformation

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

Grafisk design og layout

Mette Rumpelthi Bligaard
SOLOMET – Graphic solutions
Mail: solomet@gmail.com

Billeder og grafik

Privat, Istock & Freepik



Miljømærket tryksag
5041 0751



Trombose er en hyppig komplikation til kræftsygdomme¹

Indikationer for Fragmin® (dalteparin):

- Behandling af symptomatisk venøs trombose og forebyggelse af tilbagefald hos patienter med cancer
- Forebyggelse af dybe venøse tromboser og tromboemboliske komplikationer



Nu kan du klikke dig til den rette dosering på computer, tablet og smartphone på **VTEpro.dk**



VTEpro.dk er udviklet af Pfizer og testet af lægefaglige specialister.



Venøs tromboembolisme (VTE) er den næst-hyppigste årsag til død blandt cancerpatienter². Fragmin var det første LMWH (lavmolekylære heparin) med indikation til behandling af VTE og forebyggelse af tilbagefald hos patienter med cancer³.

Referencer:

1. Paul D. Stein et al, The American Journal of Medicine (2006) 119, 60-68
2. Khorana AA. Thromb Res. Volume 125, Issue 6, June 2010, Pages 490-493
3. Fragmin SmPC, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte 9. november 2023

Pigtekst findes på side 8

Solskin, hygge og skarpe foredrag

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

...sikrede et herligt Forårsmøde i Nyborg. Vi havde denne gang lagt lidt længere pauser ind i programmet og var omhyggelige med at holde tidsplanen, så der var god tid til faglige drøftelser og hyggesnak i pauserne. Tak til alle deltagere, foredragsholdere og sponsorerne, som støtter DSTH!

Vakur Bor fra Esbjerg Sygehus gennemgik medfødte fibrinogen sygdomme, hvor udredningen kan være udfordrende med behov for undersøgelse af både koncentration, aktivitet, genotype og struktur af fibrinogen. Der skelnes mellem a-/hypo-/dys-/hypodys-fibrinogenæmi – **var du ikke med i Nyborg, kan du læse mere i en dugfrisk statusartikel i Ugeskrift for Læger; nogle af tilstandene kan være asymptomatiske, mens andre er forbundet med øget risiko for trombose og/eller blødning.**

Konstantinos Dimopoulos fra Bispebjerg Hospital fortalte herefter om trombotisk mikroangiopati der, som navnet antyder, er karakteriseret ved tromboser i organernes mikrovaskulatur. Denne resulterer i forbrugsbetinget trombocytopeni og ødelæggelse af erythrocytterne og som følge heraf skistocytose i det perifere blod, og både skistocytter og trombocytopenien udgør sammen med hæmolytisk anæmi de biokemiske fund, som diagnosen bygger på. De mange undertyper af sygdommen kan være svære at skelne, og særligt fokus bør være på trombotisk trombocytopenisk purpura pga den alvorlige prognose (90% mortalitet uden behandling) og muligheden for effektiv behandling med plasmaferese.

Anders Mønsted Abildgaard fra Århus Universitetshospital fortalte om antikoagulerende behandling hos svært overvægtige patienter, hvilket jo er hyppig klinisk udfordring. En typisk bekymring i den kliniske hverdag er, om en 'stor' patient er sufficient antikoaguleret på DOAK – eller om det mon er bedre at skifte til INR-styret VKA-behandling? Der er flest data for apixaban og rivaroxaban, der generelt kan anvendes op til et BMI på 50 kg/m², som også er grænsen, hvor evidensen bliver tynd for de lavmolekylære hepariner.

Anne Louise Tølbøll Sørensen fra Rigshospitalet fortalte om patienter med erhvervet hæmofili. Tilstanden er bl.a. karakteriseret ved nyopstået spontan blødningstendens og forlænget APTT. Den rammer ligeligt mænd og kvinder, typisk med midt i 70'erne og hos halvdelen med påviselig

underliggende sygdom, hyppigst autoimmun eller malign. Hæmostatika er selvsagt én blandt flere centrale behandlingskomponenter, og nye muligheder er kommet til, herunder emicizumab, som er et bispecifikt, humaniseret antistof rettet mod koagulationsfaktorerne FIXa og FX, hvorved det efterligner kofaktorfunktionen af FVIII.

Vi kom således vidt omkring og blev opdateret på mange områder. Et særligt højdepunkt var foredragskonkurrencen, hvor 5 abstracts var udvalgt til præsentation. **Jeanie Meincke Egedal** fra Odense løb med sejren efter præsentation af 'Resultater fra TEAN-studiet: Øget forekomst af både arterielle og venøse tromber ved anorexia nervosa' – endnu en gang stort tillykke! De bedste abstracts er med i dagens nummer af Forum, der denne gang er et **temanummer om transfusion**. Du kan således bl.a. blive klogere på præhospital transfusion og transfusion med fuldblod ved livstruende blødning, præoperativ koagulationscreening, post-partum blødning, plasmapræparater, fibrinogenkoncentrat, cryopræcipitatpool og desuden få et spændende kig i dagbogen fra et døgn med blødningsvagten.

Jeg har tidligere i disse spalter informeret om Thomas Decker Christensens store arbejde med at opdatere PRAB-appen, så den afspejler den opdaterede PRAB-rapport og tillige har fået nyt design. Mange af jer har afprøvet 'testversionen' på vores hjemmeside, og den opdaterede version er netop blevet tilgængelig på: **dsth.dk/prab**

Se i øvrigt kommende arrangementer på side 38.

Ha' en skøn sommer!

På vegne af bestyrelsen



Forkortet produktinformation for Fragmin® (dalteparinatrium)

Injektionsvæske, opløsning 2.500 og 10.000 anti-Xa IE/ml samt og 25.000 anti-Xa IE/ml (med konserveringsmiddel) Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte indeholder 2.500, 5.000, 7.500, 10.000, 12.500, 15.000 eller 18.000 anti-Xa IE/ml.

Indikationer: Behandling af symptomatisk vens trombose og forebyggelse af tilbagefald hos patienter med cancer. Forebyggelse af dybe vens trombose og tromboemboliske komplikationer. Behandling af dybe vens trombose. Ustabil koronararteriesygdom, dvs. ustabil angina og non Q-tak myokardieinfarkt indtil interventionel behandling kan etableres. Forebyggelse og behandling af koagulation i venaekanyler, slanger og apparatur til ekstrakorporal cirkulation. Behandling af symptomatisk vens tromboemboli (VTE) hos pædiatriske patienter i alderen fra 1 måned og ældre. **Dosering*:** Pædiatrisk population: En koncentration på 2.500 IE/ml anbefales for at sikre en nøjagtig dosering i den yngste alderskohorte. Hvis fortynding er påkrævet, skal denne udføres af en sundhedsprofessionel. Til børn under 3 år skal der anvendes en formulering uden benzylalkohol. Startdosis til børn på 1 mdr til <2 år: 150 IE/kg 2 gange dagligt. Startdosis til børn på 2 år til <8 år: 125 IE/kg 2 gange dagligt. Startdosis til børn på 8 år til <18 år: 100 IE/kg 2 gange dagligt. Anbefalet koncentration til administration: 1 mdr – 2 år: 2.500 IE/ml, 2 år – 8 år: 10.000 IE/ml, 8 år – 17 år: 10.000 IE/ml. Det endelige volumen til injektion skal være mellem 0,15 ml og 1,0 ml. Se fortyndingstabel til pædiatriske patienter angivet i produktresuméet. Efter initiering skal anti-Xa niveauet indledningsvist måles efter den 1., 2., eller 3. dosis, prøver måles 4 timer efter administration. Doseringen skal justeres i trin på 25 IE/kg for at opnå det tilstræbte anti-Xa niveau på mellem 0,15 IE/ml – 1 IE/ml. Anti-Xa niveauet skal måles efter hver justering. Vedligeholdelsesdosis skal individualiseres baseret på den dosis, der opnår det tilsigtede anti-Xa niveau. Monitorering af anti-Xa niveauerne skal opretholdes, indtil der er fastlagt en passende vedligeholdelsesdosis, herefter den skal sættes periodisk. Hos de yngste børn bør initial monitorering starte efter 1. dosis og der kan være behov for hyppigere monitorering efterfølgende for at styre doseringsjusteringer indtil det tilstræbte anti-Xa niveau opnås. Ved lav eller skiftende nyrefunktion, og hos nyfødte, er tæt monitorering påkrævet. Dalteparinatriums sikkerhed og virkning ved profylakse af VTE hos børn er ikke klarlagt. Voksne: **Behandling af symptomatisk vens trombose og forebyggelse af tilbagefald hos patienter med cancer:** I de første 30 dage gives 200 anti-Xa IE/kg legemsvægt s.c. 1 gang dagligt (total daglig dosis bør ikke overstige 18.000 anti-Xa IE). I de efterfølgende 5 måneder gives ca. 150 anti-Xa IE/kg s.c. 1 gang dagligt ved hjælp af engangsprøjter ud fra doseringsoversigten angivet i produktresuméet. Dosisreduktion ved kemoterapi-induceret trombocytopeni og signifikant nyresvigt. **Tromboseprofylakse hos patienter med højt risiko for trombose (f.eks. total hoftealloplastik):** 5.000 anti-Xa IE s.c. 1 gang om dagen, heretter 5.000 anti-Xa IE s.c. hver aften i 5 dage eller mere afhængigt af patientens mobilisation og profylaksurutine. Alternativt gives 2.500 anti-Xa IE s.c. 1-2 timer før operation samt 2.500 anti-Xa IE s.c. 12 timer senere. Herefter 5.000 anti-Xa IE s.c. hver morgen i 5 dage eller mere afhængigt af patientens mobilisation og profylaksurutine. **Behandling af akut dyb vens trombose:** 200 anti-Xa IE/kg legemsvægt s.c. 1 gang dagligt, max. 18.000 anti-Xa IE dagligt eller 100 anti-Xa/kg legemsvægt s.c. 2 gange dagligt. Dosering 2 gange dagligt ændres fortsat til patienter med øget blødningsrisiko. Monitorering af behandlingen er normalt ikke nødvendig. **Behandling af ustabil koronararterie sygdom, dvs. ustabil angina og non Q-tak myokardieinfarkt:** 120 anti-Xa IE/kg legemsvægt s.c. 2 gange dagligt. Max. dosis er 10.000 anti-Xa IE/12 timer. Behandlingen bør fortsætte i mindst 6 dage. **Revascularisation:** Det anbefales at give Fragmin til patienter, der afventer revascularisation, indtil dagen for den invasive procedure (PTCA og CABG). Efter en initial stabilisering i 5-7 dage, hvor dosis justeres efter legemsvægt (120 anti-Xa IE/kg legemsvægt 2 gange dagligt) gives Fragmin som fast dosis på 5.000 anti-Xa IE (kvinder < 80 kg og mænd < 70 kg) eller 7.500 anti-Xa IE (kvinder < 80 kg og mænd < 70 kg) 2 gange dagligt. Total behandlingsperiode bør ikke overskride 45 dage. Samtidig behandling med lavdosis acetylsalicylsyre anbefales. **Forebyggelse og behandling af koagulation i venaekanyler, slanger og apparatur til ekstrakorporal cirkulation:** Kronisk nyreinsufficiens uden blødningsrisiko, langtidshæmodialyse (> 4 timer); Bolus i.v. injektion 30-40 anti-Xa IE/kg legemsvægt efterfulgt af infusion af 10-15 anti-Xa IE/kg legemsvægt/time. Korttids hæmodialyse (< 4 timer); Som langtids hæmodialyse eller som en enkelt bolus i.v. injektion af 5.000 anti-Xa IE. Patienter med akut nyresvigt med høj blødningsrisiko; Bolus i.v. injektion 5-10 anti-Xa IE/kg legemsvægt efterfulgt af infusion af 4-5 anti-Xa IE/kg legemsvægt/time. **Administration:** Subkutan injektion for alle indikationer – på nær til forebyggelse af koagulation i ekstrakorporal cirkulation under hæmodialyse og hæmofiltration. Her indgives dalteparin enten som 1 i.v. eller i den arterielle side af dialyseapparatet. **Pædiatrisk population: subkutan administration, fortrinsvis antero-lateralt eller posterolateralt i det abdominale subkutane væv eller lateralt i låret i en vinkel mellem 45° og 90°.** Se indlægseddelen for fuldstændige instruktioner. **Kontraindikationer*:** Overfølsomhed over for dalteparinatrium, andre læmolekylære hepariner eller øvrige indholdsstoffer. Akut gastrointestinal ulceration eller blødning, cerebral eller anden aktiv blødning. Akutte cerebrale insulter. **Andre kontraindikationer:** Akut /subakut septisk endocarditis. Skader eller operation på centralnervesystemet, øjne eller ører. Tidligere bkræft eller mistanke om immunologisk medieret heparin-induceret trombocytopeni (type II). Spinal eller epidural anæstesi eller andre procedurer, som kræver spinalpunktur. For tidligt færdige og nyfødte (gælder kun hætteglas pga. indhold af benzylalkohol). **Særlige advarsler og forsigtighedsregler ved brugen*:** Må ikke anvendes i.m. Intramuskulær injektion med andre lægemidler skal undgås, når dagnosis overskrider 5.000 IE pga. risiko for hæmatom, 25.000 anti-Xa IE/ml (hætteglas) er konserveret med benzylalkohol, der kan give anafylaktiske reaktioner og forgiftningsreaktioner hos børn < 3år ligesom det har været forbundet med "gaspung syndrome"/dødsfald hos børn. De laveste doser af benzylalkohol, hvor der ses toksisk virkning kendes ikke. Risiko for toksisk virkning af benzylalkohol afhænger af mængden af benzylalkohol samt lever og nyres evne til at fjerne sig af det med lægemidlet. Patienter i tromboseprofylaktisk behandling med læmolekylære hepariner eller heparinoider har risiko for at udvikle epidural eller spinal hæmatom ved neuralaxi anæstesi eller spinalpunktur. Dette kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen øges ved anvendelse af indlagte epiduralkatetre til administration af analgetika eller ved samtidig anvendelse af lægemidler, der påvirker hæmostasen, såsom NSAID, trombocytinhibitorer eller andre antikoagulantia. Risikoen synes også at øges ved traumatisk eller gentagen epidural eller spinal punktur. Tæt monitorering af patienterne anbefales. Hvis der ses neurologisk beskadigelse er omgående dekompression nødvendig. Profylaktiske doser af Fragmin er ikke tilstrækkelige til at undgå trombose hos patienter med kunstige hjerteklapper. Fragmin anbefales ikke til dette. Ved langtidsbehandling af ustabil koronararterie sygdom, bør dosisreduktion overvejes ved nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes hos patienter med trombocytopeni og trombocytdetekter, alvorlig lever- eller nyreinsufficiens, ikke kontrolleret hypertension, hypertensiv/diabetes retinopati og kendt overfølsomhed for heparin og/eller læmolekylære hepariner samt ved højdosis Fragmin-behandling af nyligt opererede patienter. Trombocytælling anbefales før behandling startes og regelmæssigt under behandling. Monitorering af Fragmins antikoagulerende effekt er normalt ikke nødvendig, men bør overvejes hos visse patientgrupper. Patienter i akut hæmodialyse bør få foretaget monitorering af anti-Xa niveauerne. Hyperkaltæmi: Specielt hos patienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvigt, præ-eksisterende metabolisk acidose, forhøjet plasma-kalium eller patienter i behandling med kaliumbesparende lægemidler. Hvis et transmuralt myokardieinfarkt opstår hos patienter med ustabil koronararteriesygdom kan trombolytisk behandling være indiceret. Samtidig anvendelse af Fragmin og trombolytisk behandling øger blødningsrisikoen. De forskellige læmolekylære hepariner har forskellige karakteristika og forskellige doser/rekommendationer. Det er derfor vigtigt at følge de specifikke anbefalinger for det enkelte produkt. Risikoen for blødning skal evalueres omhyggeligt før og under behandling med dalteparin. Omhyggelig monitorering af ældre >80 år, pga. øget risiko for blødningskomplikationer. Nalebeskytter på fylde injektionssprøjter med Fragmin kan indeholde latex (naturgumm) som kan medføre svære allergiske reaktioner hos personer med overfølsomhed over for latex. Kan fortyndes med natriumholdige opløsninger, der skal tages højde for den totale mængde natrium, som vil blive administreret til patienten. **Interaktioner*:** Samtidig indgift af medicin med virkning på hæmostasen kan forstærke den antikoagulerende virkning. Forsigtighed ved samtidig administration af dalteparin og NSAID eller højdosis acetylsalicylsyre til patienter med nyresvigt. Patienter med ustabil koronararteriesygdom bør dog have oral lavdosisacetylsalicylsyrebehandling, med mindre dette er specifikt kontraindiceret. Interaktion kan ikke udelukkes for følgende lægemidler: i.v. nitroglycerin, højdosis penicillin, sulfonpyridon, probenecid, etacrinure, cytotastika, kinnin, antihistamin, digitalis, tetracyclin, tabaksrygning, askorbinsyre. **Fertilitet, graviditet og amning*:** Dalteparin passerer ikke placenta. Kan anvendes til gravide hvis indiceret. 25.000 anti-Xa IE/ml (hætteglas) er konserveret med benzylalkohol og bør derfor ikke anvendes til gravide, da benzylalkohol passerer placenta. Epidural anæstesi er absolut kontraindiceret under fødsel, hos mødre i behandling med højdosis antikoagulantia. Særlig forsigtighed anbefales ved øget risiko for blødning fx hos perinatale kvinder. Amning: Begrænset data. Fertilitet: Tilgængelige data tyder ikke på påvirkning af fertiliteten. **Bivirkninger*:** **Almindelige:** Reversibel non-immunologisk medieret trombocytopeni (type I), blødninger (dosisafhængige og oftest mildt). Alvorlige blødninger er set, nogle med letalt udfald, alopeci, let til moderat forhøjelse af ASAT/ALAT (forbigående), subkutan hæmatom eller smerte på injektionsstedet. **Ikke almindelige:** Immunologisk medieret heparin-induceret trombocytopeni (type II) med eller uden artemel og/eller venterombose eller tromboemboliske komplikationer. Intrakranial blødning (i nogle tilfælde letal), allergiske reaktioner. **Sjældne:** Hudnekrose. **Meget sjældne:** Epidural/spinal hæmatom. **Frøkvens ukendt:** Retroperitoneal blødning (i nogle tilfælde fatal) og anafylaktiske reaktioner. Herudover er set: Trombocytopeni (type II), med eller uden association til trombotiske komplikationer, udsætt, anafylaktiske reaktioner. **Overdosering*:** Den antikoagulerende virkning kan hæmmes af protamin. Protamin har en hæmmende virkning på den primære hæmostase og bør kun anvendes i nødstilfælde. **Opbevaringsstid:** 3 år. Ud fra et mikrobiologisk perspektiv skal præparatet bruges straks, medmindre åbning- og fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. **Indehaver af markedsføringstilladelsen:** Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup.

Pakninger:	Lægemiddelform og styrke	Pakningsstørrelse	
05 10 83	Injektionsvæske, engangsprøjte	2.500 anti-Xa IE/ml	10 stk (Needle-Trap)
05 11 18	Injektionsvæske, engangsprøjte	5.000 anti-Xa IE/ml	25 stk (Needle-Trap)
19 78 35	Injektionsvæske, engangsprøjte	7.500 anti-Xa IE/ml	10 stk (Needle-Trap)
04 95 09	Injektionsvæske, engangsprøjte	10.000 anti-Xa IE/ml	5 stk (Needle-Trap)
16 99 21	Injektionsvæske, engangsprøjte	12.500 anti-Xa IE/ml	5 stk (Needle-Trap)
12 17 78	Injektionsvæske, engangsprøjte	15.000 anti-Xa IE/ml	5 stk (Needle-Trap)
07 39 46	Injektionsvæske, engangsprøjte	18.000 anti-Xa IE/ml	5 stk (Needle-Trap)
08 54 23	Injektionsvæske, hætteglas	25.000 anti-Xa IE/ml	1 x 4 ml
42 01 17	Injektionsvæske, glasampul	10.000 anti-Xa IE/ml	10 x 1 ml

Dagsaktuel pris findes på www.medicinpriser.dk
Udlevering: B
Tilskud: Ja
De med * mærkede afsnit er omskrevet og/eller forkortet i forhold til det af Lægemiddelstyrelsen godkendte produktresumé. Produktresuméet kan vedlægsfrist rekvireres hos Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup, tlf. 44 20 11 00. Fragmin ASMPc 09November2023

Hvis dette er et printet materiale, kan du opleve at pligtteksten er opdateret efter materialet er trykt. Med denne QR kode har du altid adgang til den nyeste version.



Referencer: 1. ALPROLIX produktresumé, Det Europæiske Lægemiddelaagentur, 02/2021. 2. Peters R, Harris T. Nat Rev Drug Discov. 2018;17(7):493-508. 3. Powell JS, et al. N Engl J Med. 2013;369(23):1213-23. 4. Powell J, et al. Br J Haematol. 2015;168(1):124-34. 5. Fischer K, et al. Lancet Haematol. 2017;4(2):e75-82.

Alprolix® (eftrenonacog alfa). Forkortet produktinformation

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

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

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

Pakningsstørrelser og priser: 1 pakning indeholder: pulver i et type I hætteglas, 5 ml solvens i en fyldt injektionssprøjte, en stempelstang, en steril hætteglasadapter til rekonstitution, et steril infusions-sæt, to spritservietter, to plastre, et stk. gazebind.
ALPROLIX® findes i følgende styrker: 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU.

For dagsaktuelle priser, se venligst www.medicinpriser.dk. **Udleveringsgruppe:** BEGR. **Tilskudsstatus:** Ej tilskud.

Datoen hvor reklamematerialet sidst er skrevet/revideret: 22.02.2021.

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

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

FOR THE YOUNG AND THE YOUNG AT HEART¹



EHL, extended half-life.

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

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



Resultater fra TEAN-studiet: Øget forekomst af både arterielle og venøse tromber ved anorexia nervosa

■ **Jeanie Meincke Egedal**^{1,2,3,4,5}, **Pia Veldt Larsen**^{3,4}, **Jesper Hallas**⁶,
Jan Magnus Sjögren⁷, **René Klinkby Støving**^{1,2,3,4,5}

¹Center for Spiseforstyrrelser, Odense

²Endokrinologisk Forskningsenhed, Odense Universitetshospital, Odense

³Børne – og Ungdomspsykiatrisk Forskningsenhed, Psykiatrien i Region Syddanmark, Odense

⁴Psykiatrien i Region Syddanmark

⁵Klinisk Institut, Syddansk Universitet, Odense

⁶Klinisk Farmakologi, Farmaci og Miljømedicin, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, Odense

⁷Institute for Clinical Science, Department of Psychiatry, Umeå University, Umeå, Sweden

Baggrund

Anorexia nervosa (AN) er den psykiske sygdom, der har den højeste dødelighed. Dette skyldes blandt andet de udtalte og potentielt fatale komplikationer til langvarig undervægt, og muligvis også blodpropper, som kan opstå ved forstyrrelser i det hæmostatiske system. I herværende studie "Tromboembolisme ved AN" (TEAN) anvendes en multifacetteret tilgang til belysning af forekomst, årsager og behandlingsmuligheder til blodpropper ved AN. Her præsenteres resultater fra et registerstudie om forekomsten af blodpropper ved AN.

Formål

At undersøge forekomsten af blodpropper ved patienter med anorexia nervosa sammenlignet 1:5 med alders- og kønsmatchedde kontrolpersoner i de danske sundhedsregistre.

Materiale og metoder

I registrene blev en kohorte bestående af patienter med en AN-diagnose og 1:5 alders- og kønsmatchedde kontrolpersoner identificeret. Forekomsten af blodpropper blev undersøgt og et event blev valideret ved indløsning af antikoagulerende medicin ved brug af Lægemed-

del-databasen. De to grupper blev sammenlignet ved Fine-Gray proportionel subdistribution hazard modeller (SHR) for at justere for konkurrerende risici.

Resultater

12.676 patienter (median alder 17 år og 93.5% kvinder) blev matchet 1:5 med 62.724 kontrolpersoner. Mean follow-up tid var 10,6 (0,25-26) år. Forekomsten af blodpropper var 1,36% (n=172) i AN-gruppen og 0,17% (n=106) i kontrolgruppen (SHR 8,10 [6,36-10,33]). For venøse tromber var prævalensen 0,93% (n=118) i AN-gruppen og 0,12 (n=76) i kontrolgruppen (SHR 7,72 [5,79-10,32]). For arterielle tromber, var prævalensen 0,54% (n=68) i AN-gruppen og 0,05 (n=32) i kontrolgruppen (SHR 10,24 [6,78-15,46]).

Konklusion

Patienter med AN har en væsentlig øget risiko for arterielle og venøse blodpropper. Studiet peger på en potentiel fatal somatisk komplikation: Forstyrrelser i det hæmostatiske system. Kliniske studier er påkrævet for at belyse mulige årsager og behandlingsmuligheder hertil, ultimativt reducerende dødeligheden ved AN.

Er koagulationen ændret hos patienter, der undergår thorakoabdominal operation for esophaguscancer?

■ **Tua Gyldenholm^{1,2}, Thomas Decker Christensen^{1,3}, Daniel W Kjær⁴, Niels Katballe³, Anne-Mette Hvas⁵**

¹Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

²Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

³Hjerte-, Lunge-, Karkirurgi, Aarhus Universitetshospital

⁴Mave- og Tarmkirurgi, Aarhus Universitetshospital

⁵Health, Aarhus Universitet

Baggrund

Ekstensiv operation er hjørnestenen i kurativ behandling for esophaguscancer i dag. Der er begrænset viden om koagulationen under denne procedure, til trods for høj blødningsrisiko, lange operationstider og høj morbiditet og mortalitet. Det kan derfor være udfordrende at træffe beslutninger om, hvilken transfusionsstrategi og eventuel brug af antifibrinolytika, patienterne skal behandles med. En bedre forståelse for koagulationsaktiviteten i den perioperative periode kan bidrage til en mere sikker håndtering af hæmostasen for denne alvorligt syge patientgruppe.

Formål

Formålet med studiet var at undersøge den perioperative koagulation og registrere blødning og mortalitet under operation for esophaguscancer.

Metode

Koagulationen blev undersøgt ved hjælp af tromboelastometri (ROTEM®), trombocyttaggregation (Multiplate Analyzer®), måling af pro-trombin fragment F1+2 (F1+2), ex vivo trombin-generation og konfokalmikroskopisk analyse af fibrinnetværksdannelse i blodprøver indsamlet før og under operationen samt på første postoperative dag. Information om blødningsvolumen blev indhentet ved journalopslag.

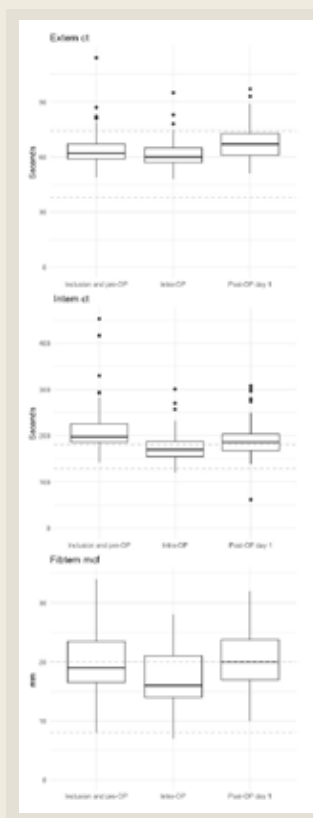
Resultater

Vi inkluderede 87 patienter. Median operationstid var 6.5 timer (interquartile range (IQR) 5.9-7.3) med en median blødningsvolumen på 300 mL

(200-500 mL). Trombocyttaggregationen steg fra median 886 arbitrary units (AU) (IQR 678 – 1071) præoperativt til 1092 (817 – 1349) intraoperativt og faldt til 939 (695 – 927) første postoperative dag målt med agonisten ADP. Udvalgte parametre på fuldblodskoagulation målt på ROTEM ses på figuren. Overordnet viste ROTEM en normal koagulation, dog med høj maximum clot firmness, særligt postoperativt. Analyse af fibrinnetværk, F1+2 og ex vivo trombin-generation er endnu ikke udført, men forventes præsenteret til mødet.

Konklusion

Baseret på resultaterne fra tromboelastometri- og trombocyttaggregations-analyserne ses der ikke ændringer i koagulationen under operation for esophaguscancer, der medfører en øget blødningsrisiko.



Figur

Præ-, intra- og postoperative tromboelastometriske målinger af clotting time (ct) og maximum clot firmness (mcf) målt med hhv. Extem, Intem og Fibtem assays. Boxplots angiver 1-3 kvartil med minimum- og maksimumværdier som "whiskers". Referenceintervallet er angivet med stiplede linjer.

Effekten af fysisk aktivitet på farmakodynamik og farmakokinetik af en enkelt dosis ufraktioneret heparin: Et randomiseret, kontrolleret, cross-over studie

■ **Liva K. Stuhr¹, Joshua B. Feinberg¹, Thea Christoffersen¹, Konstantinos Dimopoulos¹, Mikkel B. Christensen¹, David P. Sonne¹, Andreas Brønden¹, Troels Riis¹, Camilla W. Herskin², Peter S. Plomgaard², Jens P. Gøtze², Emil L. Larsen², Kristian Karstoft¹**

¹Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, København NV

²Rigshospitalet, København Ø

Baggrund

Fysisk aktivitet øger blod- og lymfflowet til arbejdende muskler, hvilket kan påvirke farmakokinetikken og sekundært hertil farmakodynamikken af lægemidler der administreres parenteralt tæt ved disse muskler.

Formål

At undersøge effekten af en enkelt træningssession på farmakokinetik og farmakodynamik af en enkelt dosis subkutan administreret ufraktioneret heparin (UFH).

Metoder

Femten raske mandlige personer gennemførte 4 forsøgsdage, hvor 15.000 IE UFH blev injiceret subkutan i låret. Umiddelbart efter injektionen blev der udført en af 4 interventioner: 1) ingen træning, 2) cykling med begge ben, 3) enkelt-bens cykling med det UFH-injicerede ben og 4) enkelt-bens cykling med ikke UFH-injicerede ben. Træningspassene varede 60 minutter og var af moderat intensitet. Blodprøver blev udtaget under og efter interventionerne og efterfølgende analyseret for aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) og plasma-heparin, målt ved en anti-faktor Xa-analyse.

Resultater

Alle forsøgspersoner gennemførte alle interventioner. Træningsinterventionerne, der involverede enkelt-bens cykling blev matchet med hensyn til træningsintensitet.

Det primære endepunkt (maks. minus baseline aPTT) var ikke signifikant forskelligt interventionerne imellem, ligesom der ikke var forskelle i maks. minus baseline plasma-heparin. For såvel aPTT som plasma-heparin sås tendenser til hurtigere stigning efter cykling med begge ben ift. ingen træning og efter træning med det UFH-injicerede ben ift. det ikke UFH-injicerede ben. Således var aPTT ved afslutning af interventionerne $34,0 \pm 8,9$ og $31,2 \pm 5,0$ (middel \pm SD) efter hhv. intervention 1 og 2 (forskul 2,8; CI -0,8-6,4), samt $36,3 \pm 15,3$ og $26,0 \pm 5,7$ efter hhv. intervention 3 og 4 (forskul 10,3; CI 4,5-16,2). Ligeledes var plasma-heparin ved afslutningen af interventionerne $0,19 \pm 0,11$ og $0,11 \pm 0,04$ efter hhv. intervention 1 og 2 (forskul 0,08; CI 0,03-0,13) samt $0,19 \pm 0,11$ og $0,09 \pm 0,03$ efter hhv. intervention 3 og 4 (forskul 0,12; CI 0,06-0,15).

Konklusion

Fysisk aktivitet påvirker ikke den overordnede farmakokinetik og farmakodynamik af UFH, men tenderer til at medføre en hurtigere optagelse og virkning af dette. Den kliniske betydning heraf er usikker.



STEEN HUSTEDS MINDELEGAT

I Steen Husted's navn uddeler Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) årligt et forskningslegat på op til 15.000 kr.

Forskningslegatet uddeles til et DSTH-medlem, der søger økonomisk støtte til en kongresrejse eller et forskningsrelateret besøg på en institution i Danmark eller udlandet. Formålet skal være at præsentere nye forskningsresultater eller få specifikke færdigheder inden for et defineret (fagområde-relateret) udviklings- eller forskningsområde. Ansøgninger til legatet vurderes af DSTH-bestyrelsen. Forskningslegatet uddeles ved DSTH's Efterårsmøde 2024 og udbetales ved fremsendelse af relevante bilag indenfor 12 måneder efter uddelingen. Modtageren af legatet vil få besked på forhånd og vil blive bedt om at holde en kort præsentation på mødet og/eller i DSTH-Forum relateret til det forskningsmæssige og/eller udviklingsmæssige indhold af ansøgningen.

KRAV TIL ANSØGNING

1. Legatet kan søges af medlemmer af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase.
2. Der kan søges om støtte til transport (dog ikke taxa el. kørsel i egen bil), deltagergebyr til konference samt hotel/bolig i forbindelse med rejsen. Der gives ikke støtte til løn, diæter eller forskningsudstyr.
3. Der indsendes en skriftlig motiveret ansøgning på max en A4 side + et budget. Derudover vedlægges et CV på max to sider inkl. eventuelle publikationer.
4. Hvis der søges til præsentation af abstract, skal dette samt dokumentation for indsendelse samt evt. accept af abstract vedlægges som bilag. Såfremt abstractet bliver accepteret efter fristen for ansøgning, bedes dokumentation for accept fremsendt.
5. Hvis der ansøges om støtte til et studiebesøg, skal formålet med dette besøg beskrives. Studiebesøget skal være godkendt af vejlederen/lederen på ansøgerens nuværende ansættelsessted. Dokumenteret aftale fra den modtagende institution skal vedlægges.
6. Såfremt den samlede udgift forbundet med deltagelse i kongres/studiebesøg overstiger legatets størrelse, skal det dokumenteres, at den resterende finansiering er sikret.

Ansøgningsfrist for uddeling ved efterårsmødet 2024 er 1. september 2024

Ansøgningen sendes pr. mail til DSTH's sekretær Christina H. Ruhlmann på mail: sekretaer@dsth.dk

Solvent/detergent-behandlet plasma

■ Af: **Martin Vigstedt**, Afdeling for Klinisk Immunologi, Rigshospitalet

Baggrund

Solvent/detergent (S/D)-behandling af plasma giver mulighed for at producere et plasmaprodukt poollet fra et stort antal donorer uden at dette medfører en uacceptabel risiko for transfusionsoverført smitte med kappebærende virus, herunder human immundefektvirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV). Den primære fordel ved et poollet plasmaprodukt er den lavere varians i koncentrationen af plasmaproteiner i det enkelte produkt, sammenlignet med plasmaprodukter fra enkeltdonorer (Tabel 1).

S/D-behandlingsmetoden blev patenteret i 1985 af forskere fra New York Blood Center [1], oprindeligt tiltænkt virusinaktivering af faktor VIII-koncentrat til hæmofilipatienter, hvoraf adskillige var blevet smittet med HIV i forbindelse med deres behandling fra 1981-84, inden man begyndte at varmebehandle faktorkoncentrater. I sidste halvdel af 1980'erne begyndte den samme forskningsgruppe forsøg med S/D-behandling af plasma. I 1989 overgik den videre udvikling til det schweiziske firma Octapharma, som kunne præsentere det første kommercielle S/D-behandlede plasmaprodukt (Octaplas) i 1991.

Tyskland var de første til at indføre S/D-behandlet plasma i 1991, Norge fulgte efter i 1993 og USA fik deres eget produkt (Plas-SD) i 1998. Siden fik også Frankrig (PVA-SD), Italien (PlasmaSafe) og Sydafrika (Bioplasma) deres egne S/D-behandlede produkter. I flere lande trak godkendelsesprocessen ud pga. overvejelser om hvorvidt produktet var et blodprodukt eller et lægemiddel.

S/D-behandlet plasma er i dag markedsført i bl.a. Norge, Sverige og Finland, men er aktuelt ikke tilgængeligt fra de danske blodbanker, hvilket skyldes en kombination af pris sammenholdt med evidens, og at S/D-behandlet plasma, i modsætning til frisk-frosset plasma (FFP), er produceret fra udenlandske, betalte donorer.

Produktion

S/D-behandlet plasma er produceret ved pooling af plasma fra et stort antal donorer (60-650 liter donorplasma, afhængig af producent), som producenten tapper ind gennem egne tappesteder eller køber fra blodcentre i hele verden. Plasmapoolen filtreres først for at fjerne celler og udfældninger, fx gennem et 1,0 mikrometer filter. Herefter inkuberes poolen med et opløsningsmiddel (solvent), fx tri-n-butyl-fosfat (TNBF) og et vaskemiddel (detergent), fx Triton-X-100 eller Tween 80, ved omkring 30 grader i 1-4 timer, afhængig af producent. Efterfølgende fjernes opløsningsmiddel og vaskemiddel ved ekstraktion, og produktet filtreres for bakterier og makromolekyler, fx gennem et 0,2 mikrometer filter. Den færdige pool testes for HIV, hepatitis og parvovirus B19 [2]. I 2009 kom et produkt på markedet som i tillæg til ovenstående var depleteret for patogene prionproteiner ved ligand gel (LG)-teknik umiddelbart efter ekstraktionen af solvent og detergent (OctaplasLG) [3], og i 2023 blev det første lyofiliserede S/D-behandlede plasmaprodukt godkendt (OctaplasLG Lyo).

S/D-behandlingen inaktiverer kappebærende virus, herunder bl.a. HIV, HBV, HCV, Vestnilvirus, Ebolavirus, coronavirus og influenzavirus, ved at opløse lipidkappen. Behandlingen har derimod ingen effekt på ikke-kappebærende virus, fx hepatitis A- og E-virus og parvovirus B19. Det er dog muligt at pooling af plasma fra et stort antal donorer medfører en vis beskyttelse fra neutraliserende antistoffer [4], ligesom fortynding af patogener ved pooling formentlig vil nedsætte risikoen for transfusionsoverført smitte.

S/D-behandlet plasma har, sammenlignet med FFP, normale niveauer af alle koagulationsfaktorer, men lavere niveauer af lipider og lipoproteiner som følge af S/D-behandlingen. Desuden forårsager behandlingen en inaktiverende konformationsændring af serinproteasehæmmere, herunder antitrypsin og alfa-2-antiplasmin, samt en delvis inaktivering af protein S.

Kliniske egenskaber

Kun få studier har sammenlignet effekt og sikkerhed af S/D-behandlet plasma vs. FFP. En oversigt over de studier, der ligger til grund for godkendelsen af produktet, kan findes i produktresuméet [2]. Generelt er der konsensus om at S/D-behandlet plasma til de fleste formål kan betragtes som ligeværdigt med FFP.

Fordele

Klinisk effekt: Et ensartet indhold af plasmaproteiner, særligt koagulationsfaktorer, medfører muligvis fordele i forbindelse med resuscitation af kritisk syge og blødende patienter, inklusive børn, hvor varians har relativt større betydning, fordi de modtager færre produkter [5-7].

Smitte: Inaktivering af kappebærende virus samt patogene prionproteiner nedsætter risikoen for transfusionsoverført smitte med disse. Ved epidemiudbrud af nye kappebærende virus, fx coronavirus, vil S/D-behandling af plasma yde beskyttelse mod transfusionsoverført smitte. Risikoen for transfusionsoverført smitte med patogener, som ikke inaktiveres af S/D-behandlingen, begrænses muligvis af neutraliserende antistoffer [4] og fortynding af patogener i poolen.

Allergiske reaktioner og immunisering: Pooling af plasma medfører formentlig en fortynding af allergener og fremmede varianter af plasmaproteiner, hvilket kan nedsætte risikoen for allergiske transfusionsreaktioner og immunisering, herunder erhvervet hæmofili [8].

Transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI): Pooling af plasma medfører formentlig en fortynding af HLA- og HNA-antistoffer, hvilket kan nedsætte risikoen for TRALI, især hvis man sammenligner med blodcentre hvor der benyttes plasma fra kvindelige donorer. Denne fordel er sandsynligvis mindre udtalt herhjemme, hvor FFP udelukkende produceres fra mandlige donorer.

Ulemper

Klinisk effekt: S/D-behandlet plasma har lavere aktivitet af serinproteasehæmmere og protein S, sammenlignet med FFP. S/D-behandlet plasma er derfor kontraindiceret ved tilstande med hyperfibrinolyse som skyldes nedsat alfa-2-antiplasmin, fx ved levertransplantation [2]. I en kasuistik fra 2007 beskrev forfatterne en manglende effekt af S/D-behandlet plasma på recidiverende angioødem, som ellers remitterede ved behandling med FFP, og den manglende effekt blev tilskrevet manglende aktivitet af antitrypsin [9]. Det er uklart om behandling med S/D-behandlet plasma er egnet til patienter med protein S-mangel, da den lavere aktivitet af protein S teoretisk kan give øget tromboserisiko i forhold til FFP.

Smitte: S/D-behandling beskytter ikke mod overførsel af ikke-kappebærende virus. Selvom produktet testes for nogle af disse, er risikoen for transfusionsoverført smitte formentlig større end ved FFP. Da parvovirus B19- og hepatitis E-infektioner kan medføre fosterskader, er behandling med S/D-behandlet plasma relativt kontraindiceret hos gravide. Ligeledes bør der udvises forsigtighed hos patienter med immundefekt, samt patienter med kroniske hæmolyselilstande, som er i risiko for aplastisk krise ved parvovirus B19-infektion. I produktresuméet anbefales vaccination mod hepatitis A ved gentagne transfusioner med S/D-behandlet plasma, fx patienter med behov for plasmaudskiftning [2]. Pooling af donorplasma medfører muligvis øget risiko for transfusionsoverført smitte ved epidemiudbrud eller biologisk krigsførelse/terror med patogener som ikke inaktiveres af S/D-behandlingen.

Allergiske reaktioner og immunisering: Pooling af plasma medfører eksposition for flere forskellige allergener og fremmede varianter af plasmaproteiner, hvilket potentielt kan øge risikoen for allergiske transfusionsreaktioner og immunisering, herunder erhvervet hæmofili. Data tyder dog på at der er lavere risiko for allergiske reaktioner ved transfusion med S/D-behandlet plasma, end med FFP, formentlig grundet fortynding [8].

Falsk-positive blodprøvesvar: Pooling af plasma øger risikoen for overførsel af blodprøvemærker, hvis analysen er sensitiv. Dette er beskrevet for humant choriongonadotropin, hvor en kvindelig traumepatient fik en falsk-positiv graviditetstest efter transfusion med S/D-behandlet plasma [10].

Udenlandske donorer: Plasma fra udenlandske donorer har en anden antistofprofil end plasma fra danske donorer, hvilket potentielt medfører en mindre relevant antistofbeskyttelse for danske recipienter. Dertil kommer at plasma fra udenlandske donorer kan have højere forekomst af visse virussygdomme pga. højere prævalens i befolkningen eller mindre restriktive donorkriterier. Det etiske aspekt af at velstående lande indkøber plasma tappet fra donorer i lande, som kan have problemer med egen plasmaforsyning, bør desuden overvejes.

Betalte donorer: Betaling af donorer kan potentielt øge risikoen for at donorer undlader at oplyse om risikoadfærd eller rejseaktivitet pga. økonomisk afhængighed af indkomst fra donation. I Danmark yder vi ikke betaling til donorer, bl.a. for at nedsætte risikoen for transfusionsoverført smitte. Vi kan aktuelt ikke garantere at kommercielt produceret S/D-behandlet plasma kommer fra ubetalte donorer. Det etiske aspekt af at yde betaling for donation af blod- og vævsprodukter bør desuden overvejes.

Pris: S/D-behandlet plasma er aktuelt dyrere end FFP.

Perspektiver

Der er på nuværende tidspunkt ingen danske blodbanker, som har S/D-behandlet plasma tilgængeligt, selvom der er gennemført flere kliniske forsøg herhjemme. Dette skyldes de danske myndigheders vægtning af pris i forhold til evidens og de ovenfor beskrevne fordele og ulemper. Desuden er der fra flere sider et ønske om, at S/D-behandlet plasma til danske patienter kommer fra danske donorer, hvilket vil kræve en aftale med producenten og oprettelse af relevant infrastruktur for tåpning og produktion. Det er dog sandsynligt at S/D-behandlet plasma vil få en plads som alternativ til FFP i fremtiden, også i Danmark, hvis ovenstående faktorer ændrer sig.

Der er på nuværende tidspunkt ingen danske blodbanker, som har S/D-behandlet plasma tilgængeligt, selvom der er gennemført flere kliniske forsøg herhjemme.

Referencer

- Horowitz et al. Inactivation of viruses in labile blood derivatives. I. Disruption of lipid-enveloped viruses by tri(n-butyl)phosphate detergent combinations. *Transfusion* 1985.
- Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for OctaplasLG, infusionsvæske, opløsning. 25. juli 2023.
- Heger et al. Removal of prion infectivity by affinity ligand chromatography during OctaplasLG manufacturing - results from animal bioassay studies. *Vox Sang* 2012.
- Solheim et al. Viral safety of solvent/detergent-treated plasma. *Transfusion* 2000.
- Stensballe et al. Resuscitation of Endotheliopathy and Bleeding in Thoracic Aortic Dissections: The VIPER-OCTA Randomized Clinical Pilot Trial. *Anesth Analg* 2018.
- Camazine et al. Outcomes Related to the Use of Frozen Plasma or Pooled Solvent/Detergent-Treated Plasma in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med* 2017.
- Spinella et al. Solvent/Detergent-Treated Plasma in the Management of Pediatric Patients Who Require Replacement of Multiple Coagulation Factors: An Open-Label, Multicenter, Post-marketing Study. *Front Pediatr* 2020.
- Ibrahim et al. Solvent/detergent treated pooled human plasma can decrease the recurrence of allergic transfusion reactions in pediatric, adolescent, and young adult patients. *Transfusion* 2023.
- Bass et al. Octaplas is not equivalent to fresh frozen plasma in the treatment of acute angioedema. *Eur J Anaesthesiol* 2007.
- Jilma-Stohlawetz et al. False-positive pregnancy test after transfusion of solvent/detergent-treated plasma. *Transfusion* 2017.

TABEL 1

Referenceindhold af udvalgte plasmaproteiner i OctaplasLG vs. FFP. Data fra OctaplasLG (n=5), bloddonorer (n=100) eller testkit-indlægsseddel. Modifieret fra produktresumé [2].

	OctaplasLG (n = 5) Mean ± 2 SD	Bloddonorer (n=100) 2,5-97,5 percentil
Fibrinogen (g/L)	2,4-2,8	1,5-4,0*
Faktor II (IE/ml)	0,87-1,15	0,65-1,54
Faktor V (IE/ml)	0,66-0,86	0,54-1,45
Faktor VII (IE/ml)	0,99-1,19	0,62-1,65
Faktor VIII (IE/ml)	0,66-0,94	0,45-1,68
Faktor IX (IE/ml)	0,68-1,08	0,45-1,48
Faktor X (IE/ml)	0,89-1,09	0,68-1,48
Faktor XI (IE/ml)	0,80-0,96	0,42-1,44
Faktor XII (IE/ml)	0,88-1,20	0,40-1,52
Faktor XIII (IE/ml)	0,91-1,15	0,65-1,65
Antitrombin (IE/ml)	0,64-1,08	0,72-1,45
Protein C (IE/ml)	0,70-1,02	0,58-1,64
Protein S (IE/ml)	0,47-0,79	0,56-1,68
vWF-aktivitet (IE/ml)	0,77-1,09	0,45-1,75
ADAMTS13-aktivitet (IE/ml)	0,79-1,47	0,50-1,10*
Plasminogen (IE/ml)	0,72-0,96	0,68-1,44
Alfa-2-antiplasmin (IE/ml)	0,53-0,69	0,72-1,32

*Referenceområde fra testkit-indlægsseddel.

SAVE THE DATE

BLØDNINGSKURSUS

2.-4. OKTOBER 2024

SINATUR HOTEL STOREBÆLT, NYBORG



TILMELDING

Du kan allerede nu tilmelde dig på
www.dsth.dk

PRISER

Medlem AF DSTH

6.000 kr.

IKKE-medlem AF DSTH

6.500 kr.



HOLD DIG OPDATERET PÅ WWW.DSTH.DK

Post partum blødning – om koagulopati og blodtab

■ Af: **Anne Juul Wikkelsø**, Klinisk Lektor, Ph.d., Speciallæge, Afdeling for Anæstesi og Intensiv Medicin, Sjællands Universitets Hospital, Roskilde

Post partum blødning (PPH) kan defineres som et blodtab på 1000 ml eller mere (1). Risikofaktorerne er multiple og omfatter bl.a. flerfold graviditet, tidligere kejsersnit og kendt placenta anomali (1). Den prædiktive værdi af disse risikofaktorer er dog utrolig lav (2), og dermed forbliver PPH en frygtet potentielt livstruende tilstand, som ikke kan forudsiges eller udelukkes selv hos sunde, raske kvinder med en ukompliceret graviditet.

Et klassisk PPH-scenarie, taget fra et gennemsnitligt dansk fødested, starter på fødegangen, hvor kvinden netop har født sit barn. Under fødselens tredje stadie fødes placenta, og kvinden gives som regel forebyggende intramuskulær oxytocin, der hjælper med at få livmoderen til at trække sig sammen. Placenta er under graviditeten vokset ind i livmoderens endometrie, hvor cytotrofoblastceller har penetreret ind i livmoderens væv og ændret forløbet af spiralarterierne (4). Dette er med til at sikre optimalt flow af blod med næring og ilt til fosteret. Når placenta fødes, vil dette område være blotlagt og bløde profust, hvis ikke livmoderens glatte muskelceller trækker sig sammen og dermed komprimerer blødningen. Hvis blødningen ikke standser umiddelbart, anbefales det, at obstetriker tilkaldes. Når den estimerede blødning overstiger 500 ml, vejes og måles tabet løbende, og ved et blodtab på 1000 ml eller derover kan man være nødt til at flytte patienten til operationsgangen til videre behandling, typisk med behov for anæstesi (5).

Blodvolumen

Størrelsen på en gravid kvindes blodvolumen skønnes til 95 ml/kg (ved overvægt falder dette estimat gradvist til 70-85 ml/kg) (6). En kvinde på 80 kg vil således have ca. 7,2 l blod, og 1000 ml blødning vil derfor svare til et tab på 14%. Traumatologien har med ATLS-konceptet lært os

om blødningsklasser og påvirkningen af puls, blodtryk, kapillærfyldning og bevidstløshed (7), men estimering af blodtab hos en fødende er ikke uproblematisk. Estimering af blodtab er i sig selv utrolig vanskeligt og behæftet med store fejl (1), ikke mindst fordi fostervandet blander sig med blodet, og præcise målinger vanskeligt lader sig gennemføre i en klinisk virkelighed med smerter, højlydt skrig, bevægelse og udmattet fejring. Små blodtab vil ofte blive overvurderet visuelt, mens store tab kan risikere undervurdering (8). Hele 6% af danske fødende bløder mere end 1000 ml, og 3% får behov for at komme på operationsgangen til behandling (9), svarende til henholdsvis 3.482 og 1.741 danske tilfælde pr. år med udgangspunkt i antallet af fødsler i 2022 (10).

Årsagerne – de 4 T'er

PPH skyldes en eller flere årsager, som kan opsummeres i "de 4 T'er": *Tone* (atoni, dvs. manglende eller dårlig sammentrækning af uterus), *Tissue* (retineret væv i livmoderen, der typisk består af hinder eller placentavævsrester, som ikke er kommet med ud), *Trauma* (skade på fødselsvejen, som bløder fra sårranden) og *Thrombin* (som her forstås som koagulopati, enten medfødt, hvis patienten er kendt med en hæmofili, eller erhvervet, hvis udviklet i forbindelse med fødselsforløbet). Atoni er den hyppigste årsag til PPH, og koagulopati den mest sjældne (11).



*Blødning i forbindelse med et kejsersnit:
Fostervand og blødning i forbindelse med operationen opsamles i afdækningen og suges derefter løbende væk.*

Behandlingsforløb

Første prioritet til den blødende patient er at stoppe blødningen. Basale tiltag som bimanuel kompression af uterus modvirker atoni, mens ekstern aortakompression kan mindske blodtabet og skabe ro (5,12), eks. præhospitalt eller ved overflytning til operationsgangen. Anæstesiologen vil forsøge at danne sig et klinisk overblik over graden af hypovolæmi, og afgøre om der er behov for en aggressiv væskeresuscitering enten med krystalloider eller blodprodukter inden anæstesigivning. Selve indgrebet består primært i, at obstetrikeren manuelt tømmer uterus, og sørger for at uterus kontraheres dels medicinsk og evt. ved hjælp af en intrauterin ballon (Bakri), som pustes op inde i uterus og derved komprimerer indefra. Derudover sys eventuelle skader på fødselsvejen (11). Nye britiske tal har vist, at en af de hyppigste årsager til hjertestop på operationsgangen hos gravide eller fødende skyldes underkendt stort blodtab og mangelfuld resuscitering inden anæstesigivning (13). Uanset om man vælger en generel anæstesi eller en regional (spinal eller top-up af eksisterende fødeepidural), vil der induceres et element af perifer vasodilatation, som kan forårsage totalt cirkulatorisk kollaps og hjertestop (9,13). Anæstesiologen Sevofluran er kendt for at forårsage atoni og kan være med til at forværre blødningen (9). En ung kvinde vil typisk kunne

kompensere fysiologisk for store volumentab og dermed klinisk maskere en svær hypovolæmi (1). Ved pågående blødning under væskeresuscitering kan man etablere ekstern aortakompression, hvorved blødningen standses midlertidigt forudsat korrekt udførelse (ingen mærkbar lyskepuls bilateralt).

Mistanke om koagulopati

Det er et godt tidspunkt at tage ROTEM/TEG på operationsgangen, hvis det fortsat bløder, efter patienten har fået tømt sin uterus, og atonien enten er velbehandlet, eller yderligere tiltag overvejes, eks. anlæggelse af Bakri-balloon. På samme tidspunkt er det også oplagt at gentage tranexamsyre-administrationen, sikre sig mod hypotermi og overveje hypocalcæmi og acidose.

Derudover bør patienter med specifikke obstetriske komplikationer, som er i øget risiko for udvikling af svær forbrugskoagulopati, *alene på mistanken* få foretaget koagulationsundersøgelse uanset størrelsen på det estimerede blodtab (14). Det drejer sig specielt om abruptio placenta og amnion væske emboli, som er tilstande associeret med udvikling af dissemineret intravaskulær koagulation af blødningsmæssig fænotype. Nyere forskning fokuserer



En bakri-ballon anlægges ved en gynækologisk undersøgelse. Den lægges op i uterus, når der fortsat er atoni og blødning, som ikke lader sig behandle medicinsk. Ballonen komprimerer inde fra uterus-kaviteten, mens der fortsat kan drænes blod via kateteret til en drænpose.

på at karakterisere "akut obstetrisk koagulopati" som en parallel til koagulopati ved traumer med fokus på triggers for patologisk hyperfibrinolyse og svær hypofibrinogenæmi (15). Patienter med præeklampsi med tegn på alvorlig sygdom eller HELLP-syndrom har ofte trombocytopeni med aktiverede trombocytter i blodbanen, der danner svage koagler, når de skal bruges (16). Ved disse tilfælde samt ved gestationel trombocytopeni kan koagulationsundersøgelse med ROTEM eller TEG også have en værdi. Det samme gør sig gældende for sjældnere tilstande som akut fedtlever i graviditeten eller foetus mors (14).

Tranexamsyre

Tranexamsyre (TXA) hæmmer nedbrydning af koaglet. Tidlig behandling med TXA ved post partum blødning større end 500 ml reducerer risikoen for død forårsaget af blødning med 19% (17). Den bedste effekt opnås, hvis det gives så tidligt som muligt og senest indenfor 3 timer efter blødningsstart (18). Denne viden er opnået ved et stort multicenterstudie (20.060 patienter) fra lav- og mellemindkomst lande (17), og diskussionen går på, om fordelene mon har samme validitet for høj-indkomstlande (19). WHO har dog valgt at komme med en general anbefaling (20).

Behandlingen gives i DK rutinemæssigt på fødegangen ved PPH eller ved blødning i forbindelse med kejsersnit (5). Behandlingen er ikke umiddelbart forbundet med øget risiko for trombose for lavrisikogrupper (17,21,22), men er bl.a. kontraindiceret ved aktiv tromboembolisk sygdom (20). Profylaktisk anvendelse ved kejsersnit (21) eller vaginal forløsning (22) synes at være uden klinisk relevant effekt og til gengæld forbundet med stor risiko for kvalme, opkast og svimmelhed (21,22). TXA kan som antifibrinolytika anvendes ved primær hyperfibrinolyse og "akut obstetrisk koagulopati", hvor patologisk tidlig opløsning af koaglet forekommer som en systemisk tilstand (15). Primær hyperfibrinolyse og effekt af behandling måles med TEG eller ROTEM (14), men målingen er udfordret af fænomener som trombocytmedieret koagel retraktion (23) og en generel vanskelighed ved at afgøre forekomsten af hyperfibrinolyse og subtyper ved PPH (19). I obstetrisk praksis har der været beskrevet fatale cases, hvor TXA er administreret neuroaksialt ved forbytning (20). I lyset af risikoen for neuroaksial administration og forbytning foruden den tvivlsomme effekt ved profylaktisk brug til eks. kejsersnit (21) er der ingen grund til at anvende TXA forebyggende.

Fibrinogen substitution

Ved et blodtab på 1,5 l vil ca. 1% af kvinder med PPH, der har brug for behandling på operationsgangen, have en erhvervet koagulopati (24,25). Oftest vil det dreje sig om hypofibrinogenæmi. Sammenhængen mellem lavt fibrinogen-niveau og PPH er veletableret, og et fibrinogen-niveau under 2 g/l (5,88 $\mu\text{mol/l}$) vil højst sandsynligt medføre udvikling af et svært forløb med stor blødning og behov for intervention (26,27). Gravide kvinder ligger fysiologisk højere i fibrinogen-niveau, hvilket er en udvikling, der sker gradvist i graviditeten, og niveauet peaker til terminen ved 3,7-6,2 g/l (10,9-18,2 $\mu\text{mol/l}$) (28). Denne "afvigelse" fra normalen har ført til spekulationer om, hvorvidt man burde etablere behandlingsgrænser for gravide, som ligger højere/tidligere med henblik på at reetablere dette niveau. Sådanne spekulationer understøttes dog hverken af evidens eller evolutionslogik. Blødning er normalt i forbindelse med en fødsel, og en øget koagulationsevne, der topper ved terminen, vil kunne beskytte individet og i et evolutionært perspektiv være med til at sikre artens overlevelse. Randomiserede kliniske forsøg har desuden ikke vist effekt af at "booste" fibrinogen-niveauet indenfor normalområdet for gravide (24,29), eller ved at øge niveauet fra det normale for ikke-gravide til det normale for gravide (25). De gældende kliniske anbefalinger er derfor at substituere fibrinogen baseret på målinger med

TABEL 1

Kilder til fibrinogen ved substitutionsbehandling. Interval er median (2,5 percentil – 97,5 percentil)

Fibrinogen-kilde	Volumen pr. enhed	Fibrinogendosis pr. enhed	Fibrinogenkoncentration
Frisk frosset plasma*	300 ml	0,8 g (0,3-1,4)	2,6 g/l (0,9-4,6)
Kryopræcipitat*	106 ml	1,5 g (1,1-1,7)	14,5 g/l (10,8-16,7)
Fibrinogen-koncentrat (Riastap/ CSL Behring)*	50 ml	1 g	20 g/l
Fibrinogen-koncentrat (Fibclot/ LFB)*	100 ml	1,5 g	15 g/l

*Kilde: Region Hovedstadens Blodbank (30) •Kilde: SPC, Lægemiddelstyrelsen, <http://www.produktresume.dk>

ROTEM (FIBTEM) eller TEG (Functional fibrinogen assay) og på at anvende samme grænser for behandling som for alle andre blødende patienter (14). Fibrinogen kan substitueres med plasmaprodukter, foruden kryopræcipitat og fibrinogen-koncentrat (Tabel 1).

Calcium

Sikring af calciumniveauet er afgørende for hjertets pumpefunktion, koagulationsevnen og formentlig tonus af uterus, som består af glat muskulatur. I en situation med pågående kritisk blødning bør calciumniveauet normaliseres (27,31). Et løbende forbrug kan bl.a. skyldes indholdet af citrat i transfunderede blodprodukter (32). Nyere forskning tyder desuden på, at profylaktisk calcium substitution med suprafysiologisk peak kan modvirke atoni, men effektvarighed og reel klinisk betydning mangler endnu at blive afklaret (33). Udvikling af acidose (34) og hypotermi hæmmer koagulationen (35) og kontraktionen i glatte muskelceller og kan derfor formentlig forårsage udvikling af sekundær atoni.

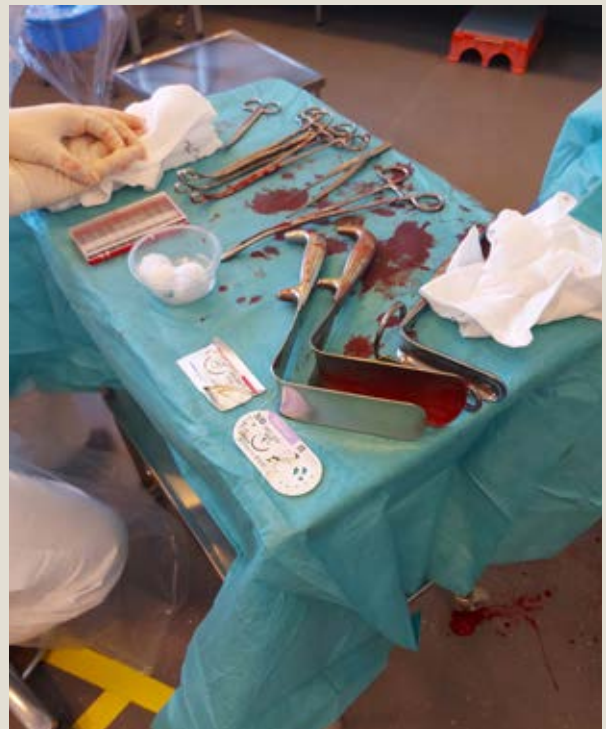
Recombinant factor VIIa

Hvis TXA- og fibrinogen-måling samt evt. substitution er tidlige behandlingstiltag ved koagulopati, så må brugen af Recombinant factor VIIa (rFVIIa) siges at være et af de sene til trods for den nyligt udvidede godkendelse til brug ved netop PPH (36). Godkendelsen beror på et lille ublindat lodtrækningsforsøg (n=85) (37), hvor kvinder i perioden

2007-2010 blev inkluderet, hvis de fortsat blødte trods primær behandling og et blodtab på min. 1,5 l. Ved inklusion havde de fibrinogenniveauer på gennemsnitlig 2,9 g/l (8,5 µmol/l), normale trombocytter og hæmoglobin på 5,8 mmol/l. Deres funktionelle koagulationsevne blev ikke målt, og hovedparten af patienterne havde ikke fået TXA eller haft et behov for blodprodukter inden inklusion. Interventionsgruppen fik 60 µg/kg (2,4-6 mg) rFVIIa, og kontrolgruppen modtog standard behandling (ublindat). Godkendelsen skyldes, at man finder færre i interventionsgruppen med behov for "second line" hæmostatisk behandling i form af kompressions suturer på uterus, arteriel ligering, embolisering eller peripartum-hysterektomi. Disse outcomes er dog utrolig følsomme overfor det ublindede design, idet viden om, at patienten får det aktive stof i stedet for standardbehandling, ubevidst kan påvirke klinikerens beslutning om at gå videre til "second line" hæmostatisk behandling. Der var ingen forskel i andelen af hysterektomier mellem de to grupper. Og værd at bemærke er det, at 1:21 (5%) kvinder behandlet med rFVIIa udviklede trombose trods profylakse (37). Desværre vil evidensen på området næppe blive bedre de kommende år, da incitamentet til yderligere kliniske afprøvninger af rFVIIa til PPH synes helt udelukket nu, da godkendelsen er i hus. At inkludere patienter i et randomiseret forsøg med svær PPH er i sig selv udfordrende at gennemføre, og uafhængig forskning på dette område vil finansieringsmæssigt blive en lige så stor udfordring med tanke på prisen for rFVIIa.



En drænpose koblet til en bakri-ballon, der er anlagt i uterus-kaviteten på grund af postpartum blødning.



Udstyr som anvendes på operationsgangen ved undersøgelse og behandling af postpartum blødning.

Perspektiv

Traumatologien har en veletableret forskning i blødnings-shock og afledte behandlingstiltag. Nogle principper lader sig oversætte til obstetrikken, men fysiologien er her i mindre grad forbundet med knusningsskade og uforudsigelige organskader med behov for langvarig kirurgi (19). For langt de fleste kvinder med PPH er manuel tømning af uterus og optimeret behandling af atoni nok til at standse blødningen. Disse kvinder har et langt liv foran sig og for manges vedkommende et ønske om flere graviditeter og børn. En restriktiv tilgang til blodtransfusion er derfor en immunologisk fordel, som kan få betydning for kvinden i mange år efter (38) samt i et senere graviditetsforløb. Forhåbentlig vil vi med fokus på Patient Blood Management se, at færre læger automatisk ordinerer to portioner SAGM i stedet for at starte med én og at flere har fokus på reelle anæmisymptomer. Forhåbentlig vil fremtidig klinisk forskning være med til at afklare muligheden for tidligt at bruge intravenøst jern (39) som erstatning for nogle SAGM-transfusioner.

Adgangen til måling af ROTEM/TEG og mulighed for substitutionsbehandling med fibrinogen bør sikres på alle danske fødesteder.

Forhåbentlig vil vi med fokus på Patient Blood Management se, at færre læger automatisk ordinerer to portioner SAGM i stedet for at starte med én og at flere har fokus på reelle anæmisymptomer.

Forhåbentlig vil fremtidig klinisk forskning være med til at afklare muligheden for tidligt at bruge intravenøst jern (39) som erstatning for nogle SAGM-transfusioner.

Adgangen til måling af ROTEM/TEG og mulighed for substitutionsbehandling med fibrinogen bør sikres på alle danske fødesteder.

Referencer

- Borovac-Pinheiro A, Pacagnella RC, Cecatti JG, et al. Postpartum hemorrhage: new insights for definition and diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Aug;219(2):162-168.
- Ruppel H, Liu VX, Gupta NR, Soltész L, Escobar GJ. Validation of Postpartum Hemorrhage Admission Risk Factor Stratification in a Large Obstetrics Population. *Am J Perinatol*. 2021 Sep;38(11):1192-1200.
- World Health Organization: Postpartum Haemorrhage (PPH) Summit 2023. Available at: [https://www.who.int/publications/m/item/who-postpartum-haemorrhage-\(pph\)-summit](https://www.who.int/publications/m/item/who-postpartum-haemorrhage-(pph)-summit) (Assessed 31-03-2024)
- Harris LK. Review: Trophoblast-vascular cell interactions in early pregnancy: how to remodel a vessel. *Placenta*. 2010 Mar;31 Suppl:S93-8.
- Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG). Guideline: Postpartum Blødning - forebyggelse og håndtering. 2017. Available at: <https://www.dsog.dk/obstetrik/>
- Kennedy H, Haynes SL, Shelton CL. Maternal body weight and estimated circulating blood volume: a review and practical nonlinear approach. *Br J Anaesth*. 2022 Nov;129(5):716-725.
- Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):370-379.
- Athar MW, Abir G, Seay RC, Guo N, Butwick A, Carvalho B. Accuracy of visual estimation of blood loss in obstetrics using clinical reconstructions: an observational simulation cohort study. *Int J Obstet Anesth*. 2022 May;50:103539.
- Wikkelsø AJ, Secher EL, Edwards H. General or regional anaesthesia for postpartum haemorrhage-A national population-based cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2022 Jan;66(1):103-113.
- Esundhed.dk; Nyfødte og fødsler. Available at: <https://www.esundhed.dk/Emner/Graviditet-foedsler-og-boern/Nyfodte-og-foedsler-1997-#tabpanel8870B21F0AD248ECB7EB2A9A69B1B5D9> (assessed 31-03-2024).
- Bienstock JL, Eke AC, Hueppchen NA. Postpartum Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2021 Apr 29;384(17):1635-1645.
- Escobar MF, Nassar AH, Theron G, et al.; FIGO Safe Motherhood and Newborn Health Committee. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022 Mar;157 Suppl 1(Suppl 1):3-50.
- Lucas DN, Kursumovic E, Cook TM, et al. Cardiac arrest in obstetric patients receiving anaesthetic care: results from the 7th National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2024 Jan 12.
- Katz D, Farber M, Getrajdman C, et al. The role of viscoelastic hemostatic assays for postpartum hemorrhage management and bedside intrapartum care. *Am J Obstet Gynecol*. 2024 Mar;230(3S):S1089-S1106.
- de Lloyd L, Jenkins PV, Bell SF, et al. Acute obstetric coagulopathy during postpartum hemorrhage is caused by hyperfibrinolysis and dysfibrinogenemia: an observational cohort study. *J Thromb Haemost*. 2023 Apr;21(4):862-879.
- Agbani EO, Skeith L, Lee A. Preeclampsia: Platelet procoagulant membrane dynamics and critical biomarkers. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Feb 8;7(2):100075.
- WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 May 27;389(10084):2105-2116.
- Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, et al. Antifibrinolytic Trials Collaboration. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet*. 2018 Jan 13;391(10116):125-132.
- Butwick AJ. Postpartum Hemorrhage: Wherefore Art Thou, Hyperfibrinolysis? *Anesth Analg*. 2020 Nov;131(5):1370-1372.
- Patel PA, Wyrobek JA, Butwick AJ, Pivalizza EG, Hare GMT, Mazer CD, Goobie SM. Update on Applications and Limitations of Perioperative Tranexamic Acid. *Anesth Analg*. 2022 Sep 1;135(3):460-473.
- Pacheco LD, Clifton RG, Saade GR, et al. Tranexamic Acid to Prevent Obstetrical Hemorrhage after Cesarean Delivery. *N Engl J Med*. 2023 Apr 13;388(15):1365-1375.
- Sentilhes L, Winer N, Azria E, et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):731-742.
- Arnolds DE, Scavone BM. Thromboelastographic Assessment of Fibrinolytic Activity in Postpartum Hemorrhage: A Retrospective Single-Center Observational Study. *Anesth Analg*. 2020 Nov;131(5):1373-1379.
- Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A, et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2015 Apr;114(4):623-33.
- Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, et al. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2017 Sep 1;119(3):411-421.
- Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2007 Feb;5(2):266-73.
- Hofer S, Blaha J, Collins PW, et al. Haemostatic support in postpartum haemorrhage: A review of the literature and expert opinion. *Eur J Anaesthesiol*. 2023 Jan 1;40(1):29-38.
- Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009 Dec;114(6):1326-1331.
- Ducloy-Bouthors AS, Mercier FJ, Grouin JM, et al. Early and systematic administration of fibrinogen concentrate in postpartum haemorrhage following vaginal delivery: the FIDEL randomised controlled trial. *BJOG*. 2021 Oct;128(11):1814-1823.
- Specifikationer for blodkomponenter, Afdeling for Klinisk Immunologi, Region Hovedstaden, Version 6.1, december 2021. Available at: <https://www.regionh.dk/blodbanken/for-fagfolk/analyser/Documents/blodkomponenter.pdf> (assessed 01-04-2024)
- Epstein D, Solomon N, Korytny A, et al. Association between ionised calcium and severity of postpartum haemorrhage: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2021 May;126(5):1022-1028.
- Ho KM, Leonard AD. Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study. *Anaesth Intensive Care*. 2011 Jan;39(1):46-54.
- Ansari JR, Yarmosh A, Michel G, et al. Intravenous Calcium to Decrease Blood Loss During Intrapartum Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2024 Jan 1;143(1):104-112.
- Kimmoun A, Novy E, Aucht T, et al. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit Care*. 2015 Apr 9;19(1):175.
- Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma*. 2009 Jul;67(1):202-8
- Wikkelsø AJ, Stensballe J. Recombinant factor VIIa in postpartum haemorrhage. *Ugeskr Laeger*. 2022 Nov 21;184(47):V07220423. Danish.
- Lavigne-Lissalde G, Aya AG, Mercier FJ, et al. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2015 Apr;13(4):520-9.
- Thurn L, Wikman A, Westgren M, Lindqvist PG. Incidence and risk factors of transfusion reactions in postpartum blood transfusions. *Blood Adv*. 2019 Aug 13;3(15):2298-2306.
- Caljé E, Groom KM, Dixon L, et al. Intravenous iron versus blood transfusion for postpartum anemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024 Jan 2;13(1):9.

Fibrinogenkoncentrat eller cryopræcipitatpool til blødende patienter?

■ Af: **Mikkel Gybel-Brask**, Transfusionsmedicinsk Enhed, Region Hovedstadens Blodbank, Afdeling for Klinisk Immunologi, Rigshospitalet

Fibrinogen hos den blødende patient

Tilbage i 1995 viste Hiippala et al.¹ at fibrinogen er den første faktor i hæmostasen der depleteres hos den blødende patient. I en gruppe patienter der gennemgik større urologisk kirurgi eller åben abdominal kirurgi med forventet blødning over 20% af blodvolumen, erstattede de blodtabet udelukkende med erytrocytkoncentrat og kolloider. Efter et blodtab svarende til ca. ét blodvolumen nåede fibrinogenkoncentrationen en foruddefineret kritisk værdi på 1 g/L, svarende til ca. 3 µmol/L. Talrige andre studier har vist en klar sammenhæng mellem lavt fibrinogenniveau og outcomes som blødning og transfusion f.eks. i traume².

Studier med empirisk fibrinogensubstitution i post-partum blødning³, traume⁴ eller hjertekirurgi⁵ har ikke klart vist positive outcomes. Yderligere studier og subgruppe-analyser fra ovenstående har indikeret, at der primært hos de patienter der har lavt fibrinogenniveau, er en effekt at substitution med fibrinogen⁶, hvilket har ledt til internationale og nationale algoritmer for fibrinogensubstitution baseret på måling af p-fibrinogen eller viskoelastiske hæmostatiske assays – TEG og ROTEM. F.eks. Dansk Selskab for Klinisk Immunologis: Vejledning om transfusionsmedicinsk behandling og monitorering af blødende patienter, der anbefaler substitution med fibrinogen hos blødende patienter med TEG Funktionel Fibrinogen MA under 14 mm, ROTEM FIBTEM A10 under 9 mm eller p-fibrinogen under 6 µmol/L.

Fibrinogensubstitution – to muligheder

Mængden af fibrinogen i donorplasma er stærkt varierende idet én portion optøet frisk frosset plasma (ca. 275 ml) indeholder mellem 0,25 g og 1,1 g fibrinogen (95% konfi-

densinterval for plasma i Region Hovedstaden) svarende til koncentrationer på 1 – 4,5 g/L (3 – 13 µmol/L) – dette er i samme størrelsesorden som plasmakoncentrationer i patienter, og indgift af selv store mængder donorplasma vil ikke resulterer i nævneværdig stigning i fibrinogenkoncentrationen. Plasma er derfor ikke en god måde at korrigere hypofibrinogenæmi på.

Mere effektivt til korrektion af hypofibrinogenæmi er de to 'koncentrater' – fibrinogenkoncentrat og cryopræcipitatpool⁷ (figur 1).

Fibrinogenkoncentrat udvundet af humane donorplasma er et pulver bestående af patogen-inaktiveret, lyofiliseret og frysetørret humant fibrinogen, der inden administration opløses i sterilt vand. Koncentratet har et veldefineret indhold af fibrinogen og holdbarheden er år ved stuetemperatur eller i køleskab.

Der findes to fibrinogenpræparater på det danske marked – CSL Behrings RiaSTAP der indeholder 1 g fibrinogen, som opløses i 50 ml sterilt vand – dvs. en slutkoncentration på 20 mg/ml og FibClot fra LFB der distribueres som 1,5 g fibrinogen, der opløses i 100 ml medfølgende solvens, hvilket giver 15 mg/ml brugsklar opløsning.

I direkte in-vitro sammenligninger synes FibClot at give en højere koagelstyrke målt ved viskoelastiske hæmostatiske assays, men der er ingen data der tyder på at det translaterer til en forskel i klinisk effekt. En forklaring på de observerede in-vitro forskelle i koagelstyrke kunne være et højere indhold af koagulationsfaktor XIII i FibClot, faktor XIII øger netop koagelstyrken ved at beskytte koaglet mod fibrinolyse.

Cryopræcipitatpool er et blodprodukt udvundet af humant plasma ved kuldeudfældning af frosset plasma. Det produceres i blodbankerne ved langsom optøning (4°C) af frisk frosset plasma, det fremkomne bundfald (præcipitat) isoleres ved centrifugering og blandes AB0 og RhD blodtypespecifikt til pools af præcipitat fra 4 donorer. Pools genfryses og har her en holdbarhed på tre år. Det kan herefter optøes på bestilling, hvilket tager få minutter. Cryopræcipitatpool er ikke tilgængeligt i alle regioner. Supernatanten fra fremstilling af cryopræcipitatpool kaldes cryodepleteret plasma eller cryosupernatant, indeholder kun meget lidt von Willebrand faktor og faktor VIII men normale niveauer af ADAMTS13, og anvendes derfor næsten udelukkende til plasmaferese af patienter med TTP.

Cryopræcipitatpool er en glimrende kilde til fibrinogen omend indholdet varierer betydeligt mellem pools. I Region Hovedstaden har 95% af pools en fibrinogenkoncentration på mellem 10,8 og 16,7 g/l med en medianværdi på 14,5 g/l (43 µmol/L), med et mediant volumen på 100 ml er der således et fibrinoginindhold på ca. 1,5 g i en cryopræcipitatpool.

Udover fibrinogen indeholder cryopræcipitatpool en lang række plasmaproteiner, blandt andet høje niveauer af koagulationsfaktor VIII, von Willebrand faktor og koagulationsfaktor VII, der bidrager til den primære hæmostase. Modsat er cryopræcipitatpools relativt deficiente i bl.a. koagulationsfaktor II, faktor V og antitrombin III (tabel 1). Cryopræcipitatpools er således ikke velegnet som en generel, volumenbesparende plasmasubstitut, da tilførslen af koagulationsfaktorer vil være ubalanceret med risiko for udvikling af koagulopati.

Er der forskel på de to muligheder?

På baggrund af forskellene i koagulationsfaktorindholdet i cryopræcipitatpools og fibrinogenkoncentrat har det været overvejet om førstnævnte er hensigtsmæssigt i hæmostatisk henseende hos blødende patienter pga. en positiv effekt på den primære hæmostase.

Der er i de seneste år kommet et par head-to-head sammenligninger af fibrinogenkoncentrat og cryopræcipitat i forskellige blødende patientpopulationer.

Fibrinogen Early in Severe Trauma Study (FEISTY)⁸ var et pilotstudie der randomiserede 100 traumepatienter til en fibrinogenkoncentratgruppe og en cryopræcipitatgruppe i tilfælde af hypofibrinogenæmi vurderet på basis af ROTEM FIBTEM A5. 62 patienter modtog en intervention af

cryopræcipitat eller fibrinogenkoncentrat. Der var ingen forskel på de to grupper i 24 timers transfusionsvolumina eller i post-interventions fibrinogenkoncentration og ingen forskel i mængden af arterielle eller venøse tromboser. Der var en forskel i mortalitet (30% vs. 12%) – primært drevet af patienter med traumatisk hjerneskade, der var overrepræsenteret i fibrinogenkoncentratgruppen.

FORMA-5 studiet⁹ inkluderede og analyserede 43 patienter ifm. cytoreduktiv operation for pseudomyxoma peritonei, patienterne blev randomiseret til at modtage enten fibrinogenkoncentrat eller cryopræcipitat. Det primære endepunkt var en kirurgisk/anæstesiologisk vurdering af hæmostasen – der var her ingen forskel mellem grupperne. Stigningen i fibrinogenkoncentration bedømt ved måling af p-fibrinogen og ROTEM FIBTEM A20 var signifikant højere i gruppen der fik fibrinogenkoncentrat. Transfusionsvolumina var ikke forskellige i de to grupper.

Flest sammenligninger er der lavet i hjertekirurgi, det største studie - Fibrinogen Replenishment in Surgery (FIBRES) studiet¹⁰ - randomiserede 827 blødende, hypofibrinogenæmiske hjertekirurgiske patienter fra 11 centre i Canada. Patienterne blev randomiseret til at modtage 4 g fibrinogenkoncentrat eller 10 enkelt-enheder af cryopræcipitat (sv.t. 2-3 danske cryopræcipitatpools). Studiet var et non-inferiority studie, der testede om fibrinogenkoncentrat var non-inferiort til cryopræcipitat. Studiet blev stoppet før tid, da non-inferioritykriteriet var opfyldt ved interimsanalysen. 725 patienter indgik i analysen og der var ingen forskel i det primære outcome – transfusioner i de første 24 timer – eller i øvrige transfusions- eller blødningsoutcomes. Stigningen i fibrinogenkoncentration var statistisk signifikant større i koncentratgruppen, men forskellen var 0,2 g/L hvilket må karakteriseres som klinisk irrelevant.

Ingen af de nævnte studier gav indikationer på at der var en højere forekomst af tromboemboliske events ved nogen af de to behandlinger.

Der er nok ingen forskel – og så alligevel...

På denne baggrund kan det konkluderes, at der ikke kan påvises forskelle i transfusions- og blødningsoutcomes når fibrinogenkoncentrat og cryopræcipitat sammenlignes direkte. Selvom in vitro data indikerer, at cryopræcipitat har en hensigtsmæssig effekt på den primære hæmostase pga. et relativt højt indhold af koagulationsfaktor VIII og von Willebrand faktor, så ser det ikke ud til at kunne translateres til bedre/anderledes outcomes for den blødende patient.

Der er andre faktorer der kan have betydning for valget af fibrinogensubstitution:

Pris: Fibrinogenkoncentrat koster ca. 5000 kroner per gram – dosis til de fleste voksne vil derfor løbe op i 10.000 til 20.000 kroner per dosis. En cryopræcipitatpool varierer i pris fra region til region, men prisen i Region Hovedstaden er ca. 3000 kroner svarende til 2000 kr. per gram.

Logistik: Cryopræcipitatpools opbevares på frys og skal som andre blodprodukter tøes og transporteres til patienten inden administration. Fibrinogenkoncentrat kan derimod opbevares på køl eller ved stuetemperatur i umiddelbar nærhed af traumecenter, operationsgang eller lignende, hvor der må forventes at være blødende patienter. I FEISTY-studiet fandt de en betydelig forskel i tiden fra blodprøvetagning til administration (29 min. for fibrinogenkoncentrat og 60 min. for cryopræcipitat) i traume, en tilsvarende forskel fandt FORMA-5 studiet i stor abdominalkirurgi, medens der i FIBRES -studiet i hjertekirurgi ikke var forskel på tiden til administration mellem koncentratgruppen og cryogruppen.

Smitte: Alle blodprodukter har i Danmark en – om end meget lille – risiko for at overføre smitte fra donor til patient, primært virusinfektioner. Forekomsten af transfusionsoverført smitte i Danmark er meget lav,

hvilket skyldes en kombination af donorkarantæner ved risikoadfærd og screening af samtlige donationer for HIV, hepatitis B og hepatitis C med ekstremt sensitive teknikker. Risiko for smitteoverførsel er for praktiske formål elimineret ved brug af fibrinogenkoncentrat, der er patogeninaktiveret.

Dosis: Indholdet af fibrinogen er veldefineret i fibrinogenkoncentrat – 1 g eller 1,5 g afhængigt af præparatvalg. I cryopræcipitatpool varierer mængden af fibrinogen noget afhængigt af bloddonorernes plasmakoncentration af fibrinogen og det kan derfor være vanskeligt at dosere fibrinogenmængden præcist.

Valget mellem fibrinogenkoncentrat og cryopræcipitatpool bestemmes således primært af andre faktorer end behovet for fibrinogensubstitution. Nogle kliniske specialer har traditionelt haft en forkærlighed for cryopræcipitat ud fra den erfaring, at der netop var en hæmostatiske effekt udover blot fibrinogensubstitutionen.

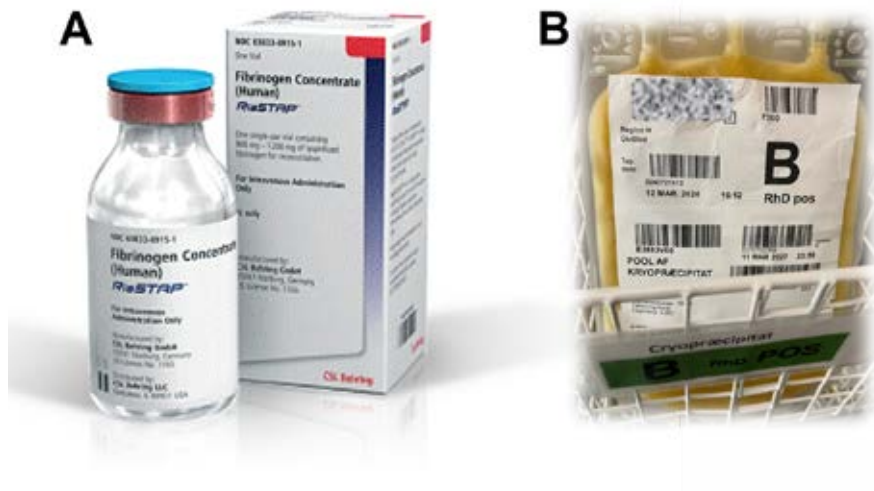
I Region Hovedstaden anvendes cryopræcipitatpool i stedet for eller som supplement til fibrinogenkoncentrat, når viskoelastiske hæmostatiske assays udover fibrinogenmangel (Lav MA i TEG Funktionel Fibrinogen) også indikerer en mere generel mangel på koagulationsfaktorer (forlænget R-tid i alm. kaolin-TEG eller heparinase-TEG).

Referencer

1. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg.* 1995;81(2):360-365. doi:10.1097/00000539-199508000-00026
2. Winearls J, Reade MC, McQuilten Z, Curry N. Fibrinogen in traumatic haemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021;34(4):514-520. doi:10.1097/aco.0000000000001027
3. Wikkelso AJ, Edwards HM, Afshari A, et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2015;114(4):623-633. doi:S0007-0912(17)31675-6 [pii] 10.1093/bja/aeu444 [doi]
4. Davenport R, Curry N, Fox EE, et al. Early and Empirical High-Dose Cryoprecipitate for Hemorrhage After Traumatic Injury: The CRYOSTAT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(19):1882-1891. doi:10.1001/jama.2023.21019
5. Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, et al. Effects of Fibrinogen Concentrate as First-line Therapy during Major Aortic Replacement Surgery: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Anesthesiology.* 2013;118(1):40-50. doi:10.1097/ALN.0b013e3182715d4d [doi];00000542-201301000-00013 [pii]
6. Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, et al. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2017;119(3):411-421. doi:S0007-0912(17)53754-X [pii] 10.1093/bja/aex181 [doi]
7. Fenger-Eriksen C, Christiansen K, Laurie J, Sorensen B, Rea C. Fibrinogen concentrate and cryoprecipitate but not fresh frozen plasma correct low fibrinogen concentrations following in vitro haemodilution. *Thromb Res.* Published online June 3, 2013. doi:S0049-3848(13)00053-4 [pii];10.1016/j.thromres.2013.02.009 [doi]
8. Winearls J, Wullschlegler M, Wake E, et al. Fibrinogen Early In Severe Trauma study (FEISTY): results from an Australian multicentre randomised controlled pilot trial. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med.* 2021;23(1):32-46. doi:10.51893/2021.1.0A3
9. Roy A, Stanford S, Nunn S, et al. Efficacy of fibrinogen concentrate in major abdominal surgery - A prospective, randomized, controlled study in cytoreductive surgery for pseudomyxoma peritonei. *J Thromb Haemost JTH.* 2020;18(2):352-363. doi:10.1111/jth.14665
10. Callum J, Farkouh ME, Scales DC, et al. Effect of Fibrinogen Concentrate vs Cryoprecipitate on Blood Component Transfusion After Cardiac Surgery: The FIBRES Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(20):1966-1976. doi:10.1001/jama.2019.17312

FIGUR 1

A. Fibrinogenkoncentrat fra CSL Behring - RiaSTAP der indeholder 1 g fibrinogen. Det andet præparat på markedet er FibClot fra LFB der distribueres som 1,5 g fibrinogen. **B.** Cryopræcipitatpool fra Region Hovedstaden blodbank. (Efter: Aznar et al. Vox Sanguinis 2000; 79: 156-160.)



TABEL 1

Indholdet af koagulationsfaktorer fra ækvivalente mængder plasma, enkelt-cryopræcipitat (sv.t. ¼ cryopræcipitatpool) og cryosupernatant. Angivet som middelværdi (SD).

(Efter: Aznar et al. Vox Sanguinis 2000; 79: 156-160.)

Faktor	Plasma	Cryopræcipitat	Cryosupernatant
Fibrinogen, mg	673 (92)	311 (74)	301 (55)
KF II, IU	314 (39)		311 (35)
KF V, IU	295 (29)		207 (26)
KF VIII, IU	205 (42)	119 (27)	35 (4)
vWF:Rco, IU	258 (48)	219 (44)	17 (3)
vWF:Ag, IU	257 (39)	179 (46)	51 (14)
KF IX, IU	237 (33)		201 (28)
KF X, IU	247 (17)		246 (21)
KF XIII, IU	282 (26)	88 (13)	184 (29)
AT III, IU	277 (35)		278 (41)

Transfusion med fuldblod ved livstruende blødning?

■ Af: **Trine Korsholm**, afdelingslæge, Blodbank og Immunologi, Aarhus Universitetshospital & **Jakob Stensballe**, overlæge, PhD, Afdeling for Bedøvelse, Operation og TraumeCenter & Transfusionsmedicinsk Enhed, Blodbanken, Rigshospitalet

Transfusionsbehandling af livstruende blødning ved traume har ændret sig betydeligt inden for de sidste 2 årtier. *Damage control resuscitation*, der blandt andet inkluderer begrænset brug af tynde væsker og aktivering af såkaldte massiv transfusionsprotokoller med balanceret blodkomponentbehandling fra tidligste fase, er grundlaget for aktuelt anbefalede transfusionspraksis ved traumatisk livstruende blødning (1, 2). Rationalet for balanceret blodkomponentterapi fra tidligste fase ved livstruende blødning er at erstatte det tabte blods forskellige elementer med en ratio af henholdsvis erythrocytsuspension, plasma og trombocyt-komponenter, der kommer så tæt som muligt på fuldblod (fuldblods-ækvivalent). For at imødekomme en eventuel traume-associeret koagulopati anbefales det, at denne initiale *fixed ratio* intervention tidligst muligt indenfor 15 min suppleres med en målrettet intervention baseret på tidlig og regelmæssig monitorering af patientens hæmostatiske kapacitet med brug af TEG/ROTEM (3, 4). I forlængelse af konceptet *balanceret fuldblods-ækvivalent transfusion* er der de senere år kommet interesse for at transfundere fuldblod i stedet for komponentterapi i de tidlige faser af livstruende blødning. I artiklen gennemgås det teoretiske rationale herfor, brugen af fuldblod i historisk perspektiv, aktuelle erfaringer med og foreliggende evidens for anvendelse af fuldblod i denne sammenhæng.

Rationale for fuldblod:

Koagulopationen ved livstruende, traumatisk blødning har flere komponenter, og en af dem er resuscitations-induceret fortynding (5). Dette er typisk induceret af væskeresuscitation, men kan også opstå ved balanceret blodkomponentterapi, da 35-40% af indholdet i en *akutpakke* (svarende til knapt 800 ml i en akutpakke bestående af 3 erythrocytsuspensioner, 3 plasma- og 1 trombocyt-komponent) er additive væsker (SAG-M, PAS, CPD), nødvendige

for holdbarhed under opbevaring (6). I en portion fuldblod (450±50 ml) er andelen af additiv væske væsentligt mindre og udgør kun ca. 12% (6). Fuldblod er således *i teorien* ud fra et fortyndingsperspektiv et fysiologisk bedre produkt ved massiv blødning, da man med fuldblod kan reducere graden af fortynding i forhold til balanceret komponentterapi. Derudover indeholder fuldblod i teorien trombocytter, koagulationsfaktorer, proteiner og erythrocytter i en balance, der svarer til tilstanden *in vivo*. Særligt tilstedeværelsen af trombocytter er en vigtig komponent i transfusionsbehandlingen ved livstruende blødning og kan være en vanskelig ressource at have tilgængelig tidligt i forløbet, herunder præhospitalt.

Historisk perspektiv:

Fra den tidligste transfusionshistorie og ind til 1. Verdenskrig blev blodtransfusioner givet arm-til-arm som varmt fuldblod. Med opdagelsen af citrats antikoagulerende egenskaber i starten af 1900-tallet blev det muligt at opbevare fuldblod på glasflasker. Kølet fuldblod var den primære blodkomponent frem til 1970'erne, hvor udviklingen af lukkede plastiksystemer muliggjorde opbevaring af erythrocytter, plasma og trombocytter (7). Kølet fuldblod som lagerført blodkomponent blev udfaset fra de danske blodbanker i løbet af 1980'erne. Frisk tappet fuldblod kunne dog enkelte steder rekvireres som specialkomponent i adskillige år herefter.

Erfaringer fra udlandet og kliniske studier på civil anvendelse af kølet fuldblod:

Efter mange års fravær i civile blodbanker er fuldblod nu på vej tilbage på hylderne. Flere lande, herunder Norge, USA og New Zealand, har implementeret kølet fuldblod til præhospital og/eller in-hospital transfusion af traumepa-

Fra den tidligste transfusionshistorie og ind til 1. Verdenskrig blev blodtransfusioner givet arm-til-arm som varmt fuldblod. Med opdagelsen af citrats antikoagulerende egenskaber i starten af 1900-tallet blev det muligt at opbevare fuldblod på glasflasker.

tienter med livstruende blødning (8). Denne anvendelse af fuldblod er omdiskuteret, da der endnu ikke foreligger valide data på en gavnlig effekt af kølet fuldblod sammenlignet med komponentterapi.

Et randomiseret, klinisk (RCT) pilotstudie (n=107), der sammenlignede kølet fuldblod med balanceret komponentterapi, fandt ingen forskel i transfusionsbehov eller 24-timer eller 30-dages overlevelse (9).

Adskillige retrospektive og observationelle studier på traumatisk blødning i civile sammenhænge rapporterer en effekt på overlevelse, og 2 systematiske reviews og meta-analyser foretaget på primært observationelle data inkluderende henholdsvis 16 og 20 studier konkluderer begge en mulig effekt på tidlig overlevelse (≤ 24 timer) på kombinationen af fuldblod + komponentterapi versus komponentterapi alene, men ingen forskel i overlevelse på fuldblod versus komponentterapi og ingen forskel i langtidsoverlevelsen (10, 11). Et nyligt publiceret retrospektivt studie (n=2785) på traumepatienter med livstruende blødning (defineret ved SBT < 90 mmHg, SI > 1 samt aktivering af massiv transfusionsprotokol), hvor kun 432 patienter modtog fuldblod, fandt en association mellem transfusion med fuldblod og både 24-timers samt 30-dages overlevelse (12). Samme gruppe fandt, at tidlig administration af fuldblod sammenlignet med senere inden for 24 timer var associeret med en overlevelsesgevinst (13).

Fle observationelle studier rejser dog tvivl om, hvorvidt trombocytter i kølet fuldblod faktisk overlever til transfusion og efterfølgende cirkulation i patienten til gavn for hæmostasen (14, 15). Køling af trombocytter kan have stor betydning med aktivering til følge, en aktivering som kan forkorte cirkulationstid i kredsløbet og potentielt skabe organpåvirkning. Et mindre, norsk RCT fandt, at patienter,

som i forbindelse med hjertekirurgi modtog kølede trombocytter opbevaret 1-2 uger, havde længere tid i respirator og behandling i intensivt regi (16).

Randomiserede, kliniske studier i pipeline:

Der er flere RCT'er på vej, der undersøger effekten af hæmostatisk intervention i form af kølet fuldblod over for komponentterapi hos blødende traumepatienter (17): Trauma Resuscitation With Low-Titer Group O Whole Blood or Products (TROOP, NCT05638581) er et amerikansk multicenter-studie, der planlægger at inkludere cirka 1100 traumepatienter med livstruende blødning. Resultater forventes tidligst i 2027 (17). TOWAR-studiet (NCT04684719) er et multicenter studie, der undersøger kølet fuldblod over for *standard of care* i præhospitalt regi (17). Endelig forventes et større UK-baseret RCT (SWIFT) med planlagt inklusion af 848 blødende traumepatienter gennemført i nærmeste fremtid (18).

Ifølge Clinical Trials.gov er flere mindre RCT'er (n \approx 200) ligeledes undervejs, herunder NCT04431999, NCT05634109 og NCT05081063 (17). Disse studier vil bidrage væsentligt til vores forståelse af effekt og sikkerhed af kølet fuldblod.

Opbevaring og holdbarhed:

Fraktionerede blodkomponenter – erythrocytsuspension, plasma og trombocyt-komponenter – opbevares ved henholdsvis 4°C, $< -18^\circ\text{C}$ og 20-24°C for optimal holdbarhed. Fuldblod kan gives inden for få døgn efter tapning som friskt, varmt fuldblod (fx som del af walking blood bank eller et civilt fuldblodsprogram), som man gør det i nogle afsides beliggende egne samt i militære sammenhænge (8). Det praktisk og logistisk optimale alternativ for blodbanker i civile sammenhænge er dog at opbevare det

koldt (8). Kølet fuldblod er godkendt til opbevaring i 3-5 uger afhængig af, hvilken antikoagulant/additiv væske, der anvendes (6). Denne holdbarhed er defineret ud fra *erythrocytternes* overlevelse, og der er endnu ikke gode data på aktivitet af koagulationsfaktorer og trombocytaktivering / overlevelse i opbevaret kølet fuldblod. Vi kender således ikke den optimale holdbarhed på kølet fuldblod i forhold til effekt og sikkerhed, når det skal anvendes som led i hæmostatisk resuscitation af blødende traumepatienter. Ud over patienteffekt og -sikkerhed har holdbarhed ressourcemæssige og økonomiske implikationer, da en kortere holdbarhed af kølet fuldblod vil betyde højere kassation.

Kan fuldblod gives som universalblod?

Da indikationen ikke tidsmæssigt tillader blodtypebestemmelse, skal det kølede fuldblod kunne administreres som *universalblod*, således at det kan gives til alle, uanset blodtype, uden væsentlig risiko for alvorlige hæmolytiske

transfusionskomplikationer. Fuldblod af blodtype 0 med verificeret lav titer af anti-A og -B antistoffer (Low-Titer Group O Whole Blood (LTOWB)) er den foretrukne strategi, som synes sikker og gennemførlig (8, 19).

Konklusion:

Fuldblod er teoretisk et attraktivt, simpelt alternativ til balanceret komponentterapi ved livstruende blødning. I skrivende stund har vi dog endnu ikke evidens fra RCT'er, der taler for implementering af fuldblod i behandlingen af livstruende blødning ved traumer eller andre tilstande. Reintroduktion af kølet fuldblod i danske blodcentre kan dog blive en realitet til initial behandling ved traume og livstruende blødning, hvis resultater af de igangværende større randomiserede, kliniske studier, viser en signifikant effekt på overlevelse i forhold til aktuelt anvendte balancerede komponentterapi. Ses dette, vil de danske blodcentre være klar.

Referencer

- Johansson PI, Hansen MB, Sørensen H. Transfusion practice in massively bleeding patients: time for a change? *Vox Sang.* 2005;89(2):92-6.
- Stensballe J, Ostrowski SR, Johansson PI. Haemostatic resuscitation in trauma: the next generation. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(6):591-7.
- Nationale Kliniske Retningslinjer om Indikation for Transfusion med Blodkomponenter København 2018.
- National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Major Trauma: Assessment and Initial Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © National Clinical Guideline Centre, 2016.; 2016.
- Stensballe J, Henriksen HH, Johansson PI. Early haemorrhage control and management of trauma-induced coagulopathy: the importance of goal-directed therapy. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(6):503-10.
- Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 20 ed. Strasbourg - Council of Europe: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare of the Council of Europe (EDQM); 2020 2020.
- Taaning E NA, Glaas GH. Immunologi og transfusionsmedicin. 3. ed. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck; 2010.
- Hervig TA, Doughty HA, Cardigan RA, Apolseth TO, Hess JR, Noorman F, et al. Re-introducing whole blood for transfusion: considerations for blood providers. *Vox Sang.* 2021;116(2):167-74.
- Cotton BA, Podbielski J, Camp E, Welch T, del Junco D, Bai Y, et al. A randomized controlled pilot trial of modified whole blood versus component therapy in severely injured patients requiring large volume transfusions. *Ann Surg.* 2013;258(4):527-32; discussion 32-3.
- Ngatuvai M, Zagales I, Sauder M, Andrade R, Santos RG, Bilski T, et al. Outcomes of Transfusion With Whole Blood, Component Therapy, or Both in Adult Civilian Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Surg Res.* 2023;287:193-201.
- van der Horst RA, Rijnhout TWH, Noorman F, Borger van der Burg BLS, van Waes OJF, Verhofstad MHJ, Hoencamp R. Whole blood transfusion in the treatment of acute hemorrhage, a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2023;95(2):256-66.
- Torres CM, Kent A, Scantling D, Joseph B, Haut ER, Sakran JV. Association of Whole Blood With Survival Among Patients Presenting With Severe Hemorrhage in US and Canadian Adult Civilian Trauma Centers. *JAMA Surg.* 2023;158(5):532-40.
- Torres CM, Kenzik KM, Saillant NN, Scantling DR, Sanchez SE, Brahmabhatt TS, et al. Timing to First Whole Blood Transfusion and Survival Following Severe Hemorrhage in Trauma Patients. *JAMA Surg.* 2024;159(4):374-81.
- Williams J, Merutka N, Meyer D, Bai Y, Prater S, Cabrera R, et al. Safety profile and impact of low-titer group O whole blood for emergency use in trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020;88(1):87-93.
- Assen S, Cardenas J, George M, Wang YW, Wade CE, Meyer D, Cotton BA. Hemostatic potential of cold-stored non-leukoreduced whole blood over time: An assessment of platelet function and thrombin generation for optimal shelf life. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020;89(3):429-34.
- Strandenæs G, Sivertsen J, Bjerkgvik CK, Fosse TK, Cap AP, Del Junco DJ, et al. A Pilot Trial of Platelets Stored Cold versus at Room Temperature for Complex Cardiothoracic Surgery. *Anesthesiology.* 2020;133(6):1173-83.
- ClinicalTrials.gov
- Smith JE, Barnard EBG, Brown-O'Sullivan C, Cardigan R, Davies J, Hawton A, et al. The SWIFT trial (Study of Whole Blood in Frontline Trauma)-the clinical and cost effectiveness of pre-hospital whole blood versus standard care in patients with life-threatening traumatic haemorrhage: study protocol for a multi-centre randomised controlled trial. *Trials.* 2023;24(1):725.
- Brill JB, Mueck KM, Tang B, Sandoval M, Cotton ME, Cameron McCoy C, Cotton BA. Is Low-Titer Group O Whole Blood Truly a Universal Blood Product? *J Am Coll Surg.* 2023;236(3):506-13.

Præhospital transfusion

■ Af: **Christian Fenger-Eriksen**, Overlæge, PhD, Bedøvelse og Operation Nord, Aarhus Universitetshospital og Den Landsdækkende Akutlægehelicoper

Introduktion

Blødning/exanguering udgør, sammen med hovedtraume, de primære årsager til tidlig dødsfald blandt traumepatienter (1). Initieel præhospital behandling af blødningsshock har traditionelt været baseret på crystalloid/colloid infusion. Øget viden om bivirkninger, ved denne tidligere strategi, samt udvikling i logistik og sikker opbevaring af blodprodukter har medført at præhospital transfusion anvendes i stigende grad. Udviklingen har desuden været drevet af resultaterne fra en række studier som har vist association mellem (tidlig) transfusion og bedre overlevelse (2,3). Langt hovedparten af disse studier er af militær oprindelse og retrospektive/observationelle. Om disse data umiddelbart kan tranlateres til det civile præhospitale miljø har været genstand for debat da der er betydelige forskelle i population, skadesmekanisme og behandling. Derudover er praksis både i DK og internationalt vidt forskellig hvor røde blod celler (RBC), frisk og/eller frysetørret plasma samt fuldblod anvendes som monoterapi eller i forskellige kombinationer.

Røde blodceller

Flere single-center og observationelle studier har vist en association mellem præhospital RBC transfusion og øget overlevelse samt forbedrede hæmodynamiske parametre. Dette illustreret i et studie hvor London HEMS indførte præhospital RBC og retrospektivt evaluerede effekt før og efter. Der fandtes en signifikant højere andel af patienter som ankom i live (42% vs 28%) til sygehus i perioden efter RBC blev indført. Dog var overordnede mortalitet uændret (62%) i forhold til efter (59,8%). Resultaterne er generelt ikke entydige og en metaanalyse har ikke kunnet bekræfte påvise positiv mortalitets effekt af tidlig præhospital RBC ligesom hverken korrektion af kogulopati, shock ved ankomst og intensiv indlæggelse/length of stay lod til at være påvirket i gunstig retning efter RBC behandling (4).

Udviklingen har været drevet af resultaterne fra en række studier som har vist association mellem (tidlig) transfusion og bedre overlevelse

Plasma

En opgørelse af ældre dato blandt 466 traume patienter afslørede at høj plasma: RBC ratio var associeret til øget 30 dags-overlevelse samt færre dage i respirator. Endnu engang er der tale om et retrospektivt design, hvilket gør det vanskeligt at afgøre om der kan være en kausal sammenhæng eller om øget overlevelse blandt patienter som modtager høj andel plasma kan skyldes survivalbias. I et klinisk randomiseret, in-hospital studie, modtog blødende traume patienter transfusion med plasma, trombocyt, og RBC i forholdet 1:1:1 eller 1:1:2. Der var ingen forskel i primær outcome, mortalitet, mens exanguering indenfor 24 timer som sekundært parameter fandtes significant nedsat i 1:1:1 gruppen (group difference, -5.4% [95% CI, -10.4% to -0.5%]; P=.03), (5). To nyere, kliniske randomiserede studier har undersøgt effekten af præhospital plasma transfusion (versus standard care) blandt civile traume patienter. Trods nærmest identiske inklusionskriterier (~systolsk blodtryk \leq 70 mmHg + puls \geq 108/min) var resultaterne vidt forskellige. 10% absolut reduktion (Kontrol; 33% - plasma 23.2%) i 30-dag mortalitet fandtes i ene studie, men næsten uændret i det andet (Kontrol; 15% - plasma; 10%) (6).

Kombination plasma/Røde blod celler

En sekundær analyse af ovennævnte plasma studie viste at patienter som modtog både RBC og plasma havde bedre overlevelseschance (hazard ratio [HR] 0.38; 95% CI: [0.26; 0.55], $p < 0.001$), sammenlignet med plasma (HR 0.57; 95% CI: [0.36; 0.91], $p = 0.017$) og RBC (HR 0.68; 95% CI: [0.49; 0.95], $p = 0.025$). I et multicenter studie blev 432 blødende traume patienter randomiseret til RBC + frysetørret plasma eller op til 1000 ml 0,9% NaCl. Overraskende fandtes ingen forskel i primær outcome (mortalitet/manglende laktat clearance) (7). I et andet prospektivt studie blev 909 blødende traume patienter, som modtog præhospital RBC + plasma inkluderet og sammenlignet med historisk RBC kohorte. 24 timers mortalitet var signifikant lavere ved RBC + 1 plasma (36%), eller 2 RBC + plasma (40%) i forhold til 2 RBC som monoterapi (47,5%) (8).

Evidensen er langtfra entydig, og kvaliteten er generelt lav ligesom den primært er baseret på traume patienter som kun udgør en del af transfusions potentielle patienter i et civilt system

En række observationelle studier tyder på en gavnlig effekt af tidlig og præhospital transfusion med blodprodukter

Konklusion

En række observationelle studier tyder på en gavnlig effekt af tidlig og præhospital transfusion med blodprodukter. Evidensen er dog langt fra entydig og kvaliteten er generelt lav, ligesom den primært er baseret på traume patienter, som kun udgør en del af transfusions potentielle patienter i et civilt system. Generelt er præhospital anvendelse af blodprodukter både mulig og uden ekstraordinære bivirkninger, men håndteringen kan være logistisk udfordrende og økonomisk omkostningskrævende.

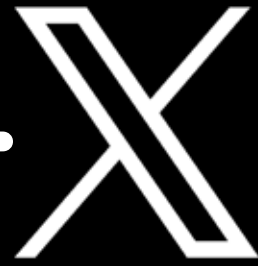
Patofysiologi hos den blødende (traume) patient kan variere betydeligt fra hyperkoagulopati til svær blødningsforstyrrelse med hyperfibrinolyse/koagulationsfaktor/trombocyt mangel eventuelt kombineret med varierende grader vævs iskæmi på grund af blødningsanæmi. Disse forhold kan, sammen med forskelle i fx transporttid, være en medvirkende årsag til det meget divergerende billede de publicerede studier har skabt.

Referencer

- Dudaryk, R., Heim, C., Ruetzler, K. et al. Pro-Con Debate: Prehospital Blood Transfusion—Should It Be Adopted for Civilian Trauma?. *Anesthesia & Analgesia* 2022, 134 (4), 678-682.
- van Breugel JMM, Niemeyer MJS, Houwert RM et al. Global changes in mortality rates in polytrauma patients admitted to the ICU—a systematic review. *World J Emerg Surg.* 2020 Sep 30;15(1):55.
- Shackelford SA, Del Junco DJ, Powell-Dunford N et al. Association of Prehospital Blood Product Transfusion During Medical Evacuation of Combat Casualties in Afghanistan With Acute and 30-Day Survival. *JAMA.* 2017 Oct 24;318(16):1581-1591.
- van Turenhout EC, Bossers SM, Loer SA et al. Pre-hospital transfusion of red blood cells. Part 2: A systematic review of treatment effects on outcomes. *Transfus Med.* 2020 Apr;30(2):106-133.
- Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S et al. Transfusion of Plasma, Platelets, and Red Blood Cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 Ratio and Mortality in Patients With Severe Trauma The PROPPR Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;313(5):471-482.
- Pusateri AE, Moore EE, Moore HB et al. Association of Prehospital Plasma Transfusion With Survival in Trauma Patients With Hemorrhagic Shock When Transport Times Are Longer Than 20 Minutes: A Post Hoc Analysis of the PAMPer and COMBAT Clinical Trials. *JAMA Surg.* 2020 Feb 1;155(2):e195085.
- Crombie N, Doughty HA, Bishop JRB et al. Resuscitation with blood products in patients with trauma-related haemorrhagic shock receiving prehospital care (RePHILL): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2022 Apr;9(4):e250-e261.
- Tucker H, Brohi K, Tan J et al. Association of red blood cells and plasma transfusion versus red blood cell transfusion only with survival for treatment of major traumatic hemorrhage in prehospital setting in England: a multicenter study. *Crit Care.* 2023 Jan 17;27(1):25.



Find os på **twitter**



@DSTH_dk

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

Tweets

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

Se flere DSTH-tweets på Twitter!

@DSTH_dk





ET DØGN MED VAGTHAVENDE LÆGE

på Klinisk Immunologisk Afdeling,
Aalborg Universitetshospital og
Region Nordjyllands blødningsvagt

■ Af: Hoveduddannelseslæge Sofie Bech Buus

Introduktion til læge på Klinisk Immunologisk Afdeling og Region Nordjyllands blødningsvagt

Som læge inden for Klinisk Immunologi fungerer man som bindeled mellem laboratoriet og de kliniske afdelinger.

Regions Nordjyllands blødningsvagt bemannes af vagthavende læge på Klinisk Immunologisk Afdeling. Blødningsvagten yder rådgivning 24/7 indenfor blødnings- og hæmostaseområdet for sygehusene i Region Nordjylland. Problemstillingerne drejer sig bl.a. om patienter med komplekse blødningsproblematikker, og der rådgives med hensyn til monitorering og behandling med blodkomponenter, hæmostatika og evt. antidoter ved reversering af antikoagulerende behandling. Afhængig af geografi tolkes bl.a. ud fra tromboelastometri (ROTEM) og trombo-cytaggregometri (Multiplate).

Udover blødningsrådgivning varetager vagthavende læge på Klinisk Immunologisk Afdeling (AaUH) opgaver som fx udredning af immundefekter, rådgivning om blodtype-serologiske problemstillinger, planlægning af produktion af blodkomponenter, patientbehandling med afereser, generel laboratoriedrift samt udvikling og forskning.

Kl. 07.24: Jeg er på vej på arbejde med tog, da min vagt først starter kl. 08.00. Jeg logger på teams for at deltage i morgenmøde med vores bioanalytikere, som fortæller om den foregående vagt. De har lavet et mor/barn forlig, som jeg følger op på. De har aktuelt udleveret nødblod til en patient og fortæller, at der snart kommer en ROTEM, som jeg skal svare ud.

Kl. 08.00: Jeg svarer ROTEM ud på en 89-årig kvinde, som er indlagt med kolangit, som har fået anlagt et internt dræn i galdevejene. Hun har påvirket lever- og nyrefunktion. Der er et pludseligt fald i hæmoglobin, og de mistænker blødning ved drænet, og hun er på vej til scanning. ROTEM er med forlængede koagulationstider især i eksterne vej, men normal fibrinogen og trombocytter. Opkald til anæstesilægen, som fortæller, at hun er stabil efter 1. portion nødblod, men der er stadig mistanke til blødning. Hun får ingen antitrombotisk behandling. Vi aftaler 2 portioner plasma og en ny ROTEM, hvis blødningen fortsætter.

Kl. 08.50: Jeg ringes op fra vores Afereseklinik, hvor de har en 68-årig mand med myastenia gravis til terapeutisk plasmaferese. Han får behandling for at holde sine symptomer nede, før han skal have næste behandling med rituximab. Alt går fint med behandlingen, men de mangler medicinordination på humant albumin (erstatningsvæsken) samt calciumglukonat til behandling af bivirkninger til citrat.

Kl. 09.00: Morgenkonference. Der fortælles om vagten fra det sidste døgn, hvor der ikke er noget, der skal følges op på. Jeg får samtidig et opkald fra Neurologisk Afdeling ang. en 61-årig kvinde kendt med colitis ulcerosa og essentiel trombocytose. Hun har over de sidste 3 uger mistet sin gang- og standfunktion samt har nedsat kraft i armene. De har diagnosticeret hende med Guillan Barré syndrom og ønsker at opstarte tera-

peutisk plasmaferesebehandling. Pga. sin trombocytose (trombocytaltal >1000) ønsker vi at undgå intravenøs immunoglobulin pga. tromboseisiko. Derfor planlægges der akut opstart af plasmaferese på afdelingen.

Kl. 09.30: Vi har immundefektkonference. Jeg har en patient på, som er en 40-årig mand kendt med common variable immunodeficiency (CVID), som har mange pneumonier og mellemørebetændelser. Han er henvist til immunologisk udredning, før han skal yderligere genetisk udredes. Vi diskuterer hans case, og immunfænotypen stemmer fortsat overens med CVID. Jeg får sendt svaret til infektionsmedicinerne.

Kl. 10.30: Det lykkes at komme hurtigt i gang med behandlingen af den nye plasmaferesepatient, og jeg tilser hende på Neurologisk Afdeling. Jeg taler med henvissende læge samt informerer patienten om behandlingsrationale og bivirkninger. Opstarten går godt, og vores aferesesygeplejersker klarer resten af behandlingen selv.

Kl. 11.00: Henvendelse til alle blodbanker i DK fra Region Sjælland angående en gravid som er fundet med den sjældne blodtype Bombay. For patienter med denne blodtype vil type A, B og 0 blod være inkompatibelt, og hun kan kun modtage blod af Bombay-type. Desværre har vi ikke nogen aktive donorer i DK, dog er der i Aalborg en praksis med kryopreservering af blod, og vi kan byde ind med to portioner. Godt med samarbejde på tværs af landet.

Kl. 11.30: Forskellige spørgsmål fra sygeplejerskerne i Blodbanken om bloddonørernes tappeegnethed. Der er bl.a. en donor, som har taget pregabalin pga. neuropatiske smerter for 1 måned siden. Ingen epilepsi. Jeg siger ok til tapning. En anden donor er blevet ablateret pga. arytmie. Jeg slår ham op i patientjournalen, og vi aftaler udmeldelse af donorkorpset.

Kl. 12.00: Hver torsdag har vi fælles frokostmøde, hvor alle lægerne prioriterer at spise sammen. Det har primært et socialt formål, men jeg fortæller også om min vagt.

Kl. 12.10: Jeg får et opkald fra blodtypelaboratoriet. Det drejer sig om en 77-årig kvinde med fund af et autoantistof. Jeg slår hende op i patientjournalen, og der er ikke tegn til hæmolyse. Vi lægger en transfusionsplan, hvis hun evt. skulle have behov for blod under sin planlagte operation.

Kl. 13.00: Jeg svarer en ROTEM ud på en 75-årig mand, som har fået foretaget CABG i dag. De har haft sivblødning under hele operationen. Nu er han lukket, men bløder fortsat i drænene. Anæstesilægen har ikke set koagler, og det bekymrer hende. Han får acetylsalicylsyre og har derfor fået 1 trombocytpool. De har

ligeledes givet tranexamsyre. ROTEM er helt normal. Da klinikken ikke stemmer overens med den normale ROTEM, supplerer jeg med en Multiplate. Det viser sig, at trombocytfunktionen er let nedsat. Pga. det kliniske billede aftaler vi, at han får flere trombocytter samt 2 portioner plasma samt en ny ROTEM efterfølgende, hvis han stadig bløder.

Kl. 14.00: Der er ro på vagten. Jeg bruger tid på at revidere vores vejledning til klinikerne om transfusionskomplikationer samt følger op på status på et 'Vælg Klogt' projekt, som vi har i samarbejde med Hæmatologisk Afdeling.

Kl. 15.00: Jeg arbejder på min svarafgivelse af to undersøgelser for granulocytantistoffer hos to patienter med mistanke om primær autoimmun neutropeni. Vi har landsfunktion for udredning af immunbetingede neutropenier.

Kl. 16.00: Min tilstedeværelse slutter kl. 16.00. Jeg kører hjem og har resten af vagten hjemmefra. På vej hjem kommer en opfølgende ROTEM på den 75-årige mand, som stadig er normal. Jeg snakker med anæstesilægen, og blødningen er ophørt. Der gøres ikke yderligere.

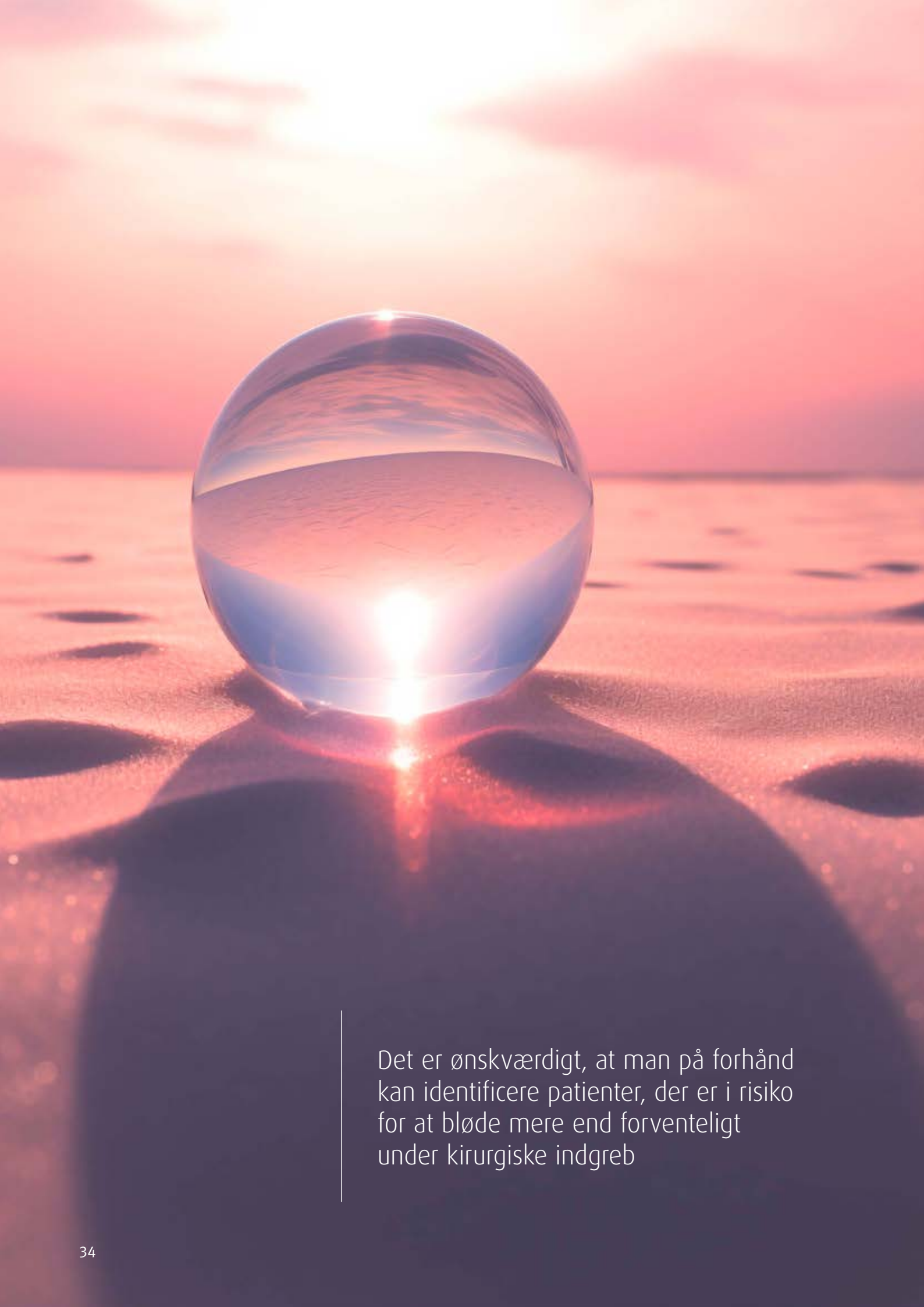
Kl. 19.00: Der er udvidet traume på en 7-årig dreng, som er væltet på cykel i høj fart og fået styret i maven. Han bløder intraabdominalt og skal opereres akut. Vi har udleveret produkter til balanceret terapi (4 erythrocytsuspensioner, 4 plasma, 1 trombocytpool). Der er taget en ROTEM, som er normal. Jeg snakker med traumelederen, og drengen er kørt til operation. De fortsætter med balanceret terapi og tager en ny ROTEM senere.

Kl. 21.00: Der kommer en ny ROTEM på den 7-årige dreng. Han har blødt cirka 800 ml og fået 1 erythrocytsuspension. Der er aktuelt kontrol over blødning, og operationen er ved at afsluttes. ROTEM viser let nedsat fibrinogen. Jeg anbefaler 2 portioner plasma og herefter en ny ROTEM. Jeg vender patienten med min bagvagt.

Kl. 23.30: Den efterfølgende ROTEM på den 7-årige dreng er nu normal efter de to portioner plasma. Der er ikke længere mistanke til blødning. Vi gør ikke yderligere og aftaler, at ved fornyet blødning kan de tage en ny ROTEM. Jeg får sovet resten af natten uden forstyrrelser.

Kl. 07.24: Jeg logger på bioanalytikermødet i toget på vej på arbejde og hører natten fra deres side. De har haft en positiv BAC-test og har fundet et irregulært blodtypeantistof. Patienten skal først have blod senere i dag, så de begynder morgenen med at sætte portioner op til forlig på ham.

Kl. 08.00: Min døgnvagt slutter, og jeg har almindelig dagtid resten af dagen.



Det er ønskværdigt, at man på forhånd kan identificere patienter, der er i risiko for at bløde mere end forventeligt under kirurgiske indgreb

Præoperativ koagulationsscreening

– et kig i krystalkuglen eller et kast med en terning?

■ Af: **Julie Brogaard Larsen^{1,2}, Johanne Andersen Højbjerg^{1,2}, Anders Mønsted Abildgaard^{1,2}, Mariann Tang^{2,3}**,

¹Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

²Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

³Hjerte-, Lunge- og Karkirurgi, Aarhus Universitetshospital

Stort blodtab i forbindelse med kirurgiske indgreb er associeret med længere indlæggelsesvarighed, øget brug af blodprodukter, højere omkostninger i forbindelse med indgrebet samt øget mortalitet [1,2]. Det er derfor ønskværdigt, at man på forhånd kan identificere patienter, der er i risiko for at bløde mere end forventeligt under kirurgiske indgreb.

Det er gængs praksis før mange indgreb, at der foretages en "screening" med koagulationstal forud for indgrebet. Hvilke blodprøver, der indgår i denne screening, kan variere, men oftest tages trombocytaltal og international normaliseret ratio (INR), evt. også aktiveret partiel trombotid (aPTT).

Når vi bestiller disse blodprøver før et invasivt indgreb, har vi en forventning om, at 1) et normalt resultat giver os sikkerhed for at patienten ikke kommer til at bløde mere end forventeligt under indgrebet (høj negativ prædiktiv værdi (NPV)), og 2) et "skævt" eller abnormt resultat er tegn på en underliggende koagulationsdefekt, der medfører en øget blødningsrisiko ved indgrebet, og som derfor skal medføre yderligere udredning og evt. korrektion med hæmostatiske lægemidler (høj positiv prædiktiv værdi (PPV)). Disse forventninger er naturlige, men de holder desværre langtfra altid stik. I det nedenstående gennemgås vores viden om den prædiktive værdi af præoperativ koagula-

tionscreening for perioperativ blødning hos den ellers koagulationsraske patient, samt årsager til manglende sammenhæng mellem blodprøvesvar og blødningsrisiko.

Prædiktiv værdi af standardkoagulationsanalyser

Adskillige studier har gennem årene undersøgt association mellem standardkoagulationsanalyser (INR, aPTT, trombocytaltal) og perioperativ blødning, og deres fund er bl.a. opsummeret i flere systematiske reviews og metaanalyser [3-5].

Generelt rapporterer flere studier en statistisk signifikant association mellem blodprøvesvar og perioperativt blødningsvolumen [5-7], hvilket måske ikke er så underligt, men når disse associationer forsøges omsat til prædiktive værdier for blødning, ser sammenhængen dog mindre stærk ud. Eksempelvis finder to nyere studier af Lim et al [6]

og Tamim et al [7], som begge inkluderede >600.000 patienter fra American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Project (NSQIP) database, en justeret OR for perioperativ blødning ved INR > 1,1 på 1,41 (95% konfidensinterval (CI) 1,38-1,44), mens Wang et al fandt OR for blødning med INR >1,25 på 2,36 (95%CI 1,16-4,78) hos 1700 patienter som undergik skulderartroplastik [8]. Når man beregner PPV af forlænget INR og aPTT for klinisk betydende blødning i den store NSQIP- kohorte var den dog kun hhv. 27% og 31% [9], og i studiet af Wang et al var PPV for INR >1,25 på 13%. Generelt finder både ældre og nyere studier, at PPV af et abnormalt præoperativt blodprøvesvar for betydende perioperativ blødning ligger mellem 3% og 47% [3-5,9-10], afhængig af typen af kirurgi og det valgte cut-off. Dvs. at hovedparten af patienter med et abnormalt svar ikke vil have øget risiko for perioperativ blødning, og blodprøvesvaret fører i disse tilfælde til unødigt udredning og forsinkelse af indgrebet. For NPV ser det noget bedre ud, idet de fleste studier finder moderat-høj negativ prædiktiv værdi af et normalt blodprøvesvar (70%-100%). Studierne er foretaget på en bred vifte af kirurgiske indgreb, herunder thoraxkirurgi, øre-næse-hals-kirurgi, kæbekirurgi, mavetarmkirurgi og ortopædkirurgi, og ekskluderer patienter med kendte koagulationsdefekter. Ikke alle studier ekskluderer dog patienter i antikoagulerende (AK)-behandling. Disse udgør naturligvis en særlig undergruppe; relevansen af at kontrollere INR før kirurgi med intermedier-høj blødningsrisiko hos patienter i vitamin K-antagonist (VKA)-behandling kan næppe diskuteres.

Faldgruber (I): Negativ prædiktiv værdi

- Når patienten bløder på trods af normale tal

INR og aPTT vil ikke altid afsløre milde hæmostasedefekter, fx kan patienter med mild hæmofili A eller B, eller bærere heraf, have en normal aPTT. Desuden er hverken INR eller aPTT følsomme for den hyppigste arvelige blødersygdom herhjemme, nemlig von Willebrands sygdom. Denne blødersygdom påvirker trombocytternes evne til at binde til karvæggen og vil således hverken påvirke trombocytaltal, INR eller aPTT*. Arvelige trombocytdefekter (som er meget sjældne tilstande) vil heller ikke afspejles i trombocytaltallet. Hos disse patienter vil en grundig blødningsanamnese, evt. ved hjælp af ISTHs Bleeding Assessment Tool (BAT)-score, være langt bedre til at prædiktere øget perioperativ blødning [11-12].

Ved især større kirurgiske indgreb kan transfusioner, forbrug, blodtab og medicin desuden påvirke koagulationsevnen. De præoperative værdier er et øjebliksbillede, der hurtigt kan ændre sig.

Endelig er det værd at nævne behandling med direkte orale antikoagulantia (DOAKs), idet patienter i DOAK-behandling kan have normal INR og aPTT, trods at de er fuldt antikoaguleret. Standardkoagulationsanalyserne hos denne patientgruppe siger således intet om deres blødningsrisiko. Hos disse patienter bør man måle plasmaniveauet af det relevante DOAK-præparat, hvis man er i tvivl om, hvorvidt patienten er antikoaguleret.

**Hos nogle patienter med von Willebrands sygdom er aPTT dog forlænget pga. et samtidigt nedsat niveau af koagulationsfaktor VIII.*

**Det er værd at nævne
behandling med direkte
orale antikoagulantia (DOAKs),
idet patienter i DOAK-behandling
kan have normal INR og aPTT,
trods at de er fuldt
antikoaguleret**

Faldgruber (II): Positiv prædiktiv værdi

- Når et skævt tal ikke betyder en øget blødningsrisiko

Multiple faktorer kan føre til forlængede standardkoagulationsanalyser uden at dette er forbundet med en øget blødningsrisiko. aPTT er særligt følsom for interferens. Her kan fx nævnes lupus antikoagulans, koagulationsfaktor XII-mangel (som ikke giver en øget blødningsrisiko) eller forurening af prøven med heparin som årsager til forlænget aPTT uden blødningsrisiko. Tagariello et al opgjorde et stort materiale med >8.000 patienter som fik taget aPTT før elektiv operation af forskellig type. Af de 39 patienter som havde forlænget aPTT uden AK-behandling som årsag havde kun to patienter arvelig hæmofili A (hvilket de var kendt med i forvejen) [13]. Hyppige årsager til forlænget INR er levercirrose eller mild koagulationsfaktor VII-mangel. Levercirrosepatienten er udfordrende, når det handler om at vurdere blødningsrisikoen, da INR og aPTT påvirkes forskelligt af levercirrosen, og graden af INR-påvirkningen er dårligt korreleret med blødningsrisiko. The European Association for Study of the Liver (EASL) har nyligt publiceret retningslinjer på området [14]. Mild mangel på faktor VII er desuden sjældent forbundet med øget blødningsrisiko.

Værdien af præoperativ koagulationsscreening hos patienter uden kendt koagulationsdefekt eller blødningssymptomer er således beskeden, og i de fleste tilfælde kunne de videre undersøgelser, bekymringer for patienten og evt. udsættelse af indgreb, som et abnormt svar medfører, have været undgået. Normale prøvesvar kan på sin side give en "falsk tryghed" og måske føre til at man undlader at spørge ind til blødningsanamnese. Der er således grund til, at vi genovervejer vores praksis, herunder om man bør begrænse biokemisk koagulationsscreening til indgreb med særligt høj blødningsrisiko og til patienter med en a priori høj risiko for koagulationsdefekter.

Interessekonflikter

JBL har følgende generelle interessekonflikter: har modtaget honorar for undervisning fra Bristol-Myers Squibb; har modtaget rejsestøtte fra Bayer (NordCoag 2021) JAH, AMA og MT har ingen interessekonflikter.

Der er grund til, at vi genovervejer vores praksis, herunder om man bør begrænse biokemisk koagulationsscreening til indgreb med særligt høj blødningsrisiko og til patienter med en a priori høj risiko for koagulationsdefekter

Referencer

1. Stokes ME, Ye X, Shah M, Mercaldi K, Reynolds MW, Rupnow MFT, Hammond J. Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients. *BMC Health Serv Res* 2011 May 31;11:135
2. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007;116(22):2544-2552
3. Krishna P, Lee D. Post-tonsillectomy bleeding: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2001;111(08):1358-61
4. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *British Committee for Standards in Haematology Br J Haematol* 2008 Mar;140(5):496-504
5. Larsen JB, Hvas AM. Predictive value of whole blood and plasma coagulation tests for intra- and postoperative bleeding risk: A systematic review. *Semin Thromb Hemost* 2017;43:772-805
6. Lim K, Satkunasivam R, Nipper C, Xu J, Hsu E, Slawin JR, Roy T, Allenson KC, Kim MP et al. Association between isolated abnormal coagulation profile on transfusion following major surgery: A NSQIP analysis of individuals without bleeding disorders. *Transfusion* 2022;62(11):2223-34
7. Tamim H, Habbal M, Saliba A, Musallam K, Al-Taki M, Hoballah J, Jamali S, Taher A. Preoperative INR and postoperative major bleeding and mortality: A retrospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(2):301-11
8. Wang KY, Quan T, Kapoor S, Gu A, Best MJ, Kreulen RT, Srikuaran U. The influence of elevated international normalized ratio on complications following total shoulder arthroplasty. *Shoulder Elbow* Sep 2023;15(1 Suppl):53-64
9. Hasan RA, Hess AS, Hess JR. Preoperative coagulation testing and patient blood management. *Transfusion* 2022;62(11):2155-2157
10. Das S, Ray S, Mangla V, Mehrotra S, Lalwani S, Mehta N, Yadav A, Nundy S. Post pancreaticoduodenectomy hemorrhage: A retrospective analysis of incidence, risk factors and outcome. *Saudi Journal of Gastroenterology* 2020;26(6):337-343
11. Anadio JM, Sturm PF, Forslund JM, Agarwal S, Lane A, Tarango C, Palumbo JS. A bleeding assessment tool correlates with intraoperative blood loss in children and adolescents undergoing major spinal surgery. *Thromb Res Apr* 2017;152:82-86
12. Sarny S, Ossimitz G, Habermann W, Stammberger H. Preoperative coagulation screening prior to tonsillectomy in adults: current practice and recommendations. *Eur Arch Otorhinolaryngol* Mar 2013;270(3):1099-104
13. Tagariello G, Radossi P, Salviato R, Zardo M, De Valentin L, Basso M, Castaman G. Clinical relevance of isolated prolongation of the activated partial thromboplastin time in a cohort of adults undergoing surgical procedures. *Blood Transfusion* 2017;15(6):557-61
14. European Association for Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2022;76(5):1151-1184

Bestyrelsen

**Formand:**

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

**Næstformand:**

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

**Sekretær:**

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

**Kasserer:**

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

**Medlem:**

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

**Medlem:**

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

**Medlem:**

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

**Suppleant:**

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

**Suppleant:**

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

**Suppleant:**

Emil List Larsen,
Læge, ph.d.
Rigshospitalet

**Suppleant:**

Sabrina Cordua Bech
Læge, ph.d.
Sjællands Universitetshospital

Opslagstavle

Kommende arrangementer

11.-13. september 2024
Helsinki, Finland

Nordisk Koagulationsmøde

2.-4. oktober 2024
Sinatur Hotel Storebælt

**Fagområdekursus
om Blødning**

Læs mere på www.dsth.dk

29. oktober 2024
Hotel Nyborg Strand

DSTH Efterårsmøde

Læs mere på www.dsth.dk

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

Eftermiddagskursus

med fokus på forebyggelse
og behandling af graviditets-
relateret trombose

10.-12. september 2025
København

Nordisk Koagulationsmøde



Deltagere ved årets foredragskonkurrence

Kontaktpersoner

Formand

+ Erik Lerkevang Grove
formand@dsth.dk

Sekretær

+ Christina H. Ruhlmann
sekretaer@dsth.dk

Kasserer

+ Peter Kampmann
kasserer@dsth.dk

Sponsorer

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

Esperoct® (turoctocog alfa pegol)

Forkortet Produktresumé

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

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

Esperoct® – en rekombinant FVIII injektion med udvidet halveringstid og forlænget plasma-aktivitet sammenlignet med standard rFVIII produkter.^{1,2}

Esperoct® – til patienter fra 12 år og derover med svær hæmofili A³

Gennemsnitlig dalværdi på 3%*¹

Dalniveau for FVIII-aktivitet over anbefalet minimumsgrænse på 1%⁴

Veltolereret blandt patienter med svær hæmofili A:

Median blødningsrate (ABR) på 0,84^{#5}

Flere patienter var uden blødning over tid med Esperoct® i en 6-årig periode⁶

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



UDEN FOR KØL
I 12 MDR.^{‡3}



UDEN FOR KØL
I 3 MDR.^{‡3}



EKSPONERING AF
ESPEROCT®^{†16}



SUCCESRATE VED
STØRRE KIRURGISKE
INDGREG^{‡7}



AF BLØDNINGER
STOPPER EFTER
1-2 INJEKTIONER^{§5}

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

ABR = Årlig blødningsrate

* (95%CI, 2,6-3,4%)¹

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

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

‡ 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.^{1,3}

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

‡ Bemærk: Må ikke anvendes efter udløbsdato uanset opbevaring.³

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

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

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