

# Kirurgi ved alvorlig blødersykdom – kostbar behandling til en liten pasientgruppe

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Pasienter med blødersykdom har betydelig økt risiko for blødningskomplikasjoner i forbindelse med kirurgiske inngrep. For å redusere risikoen for blødningskomplikasjoner hos disse pasientene er det nødvendig med pre-, per- og postoperative behandlingstiltak. Ved mild blødersykdom kan det være tilstrekkelig med farmakologisk behandling, men ved alvorlig blødersykdom er det alltid nødvendig å tilføre pasienten koagulasjonsfaktorkonsentrater.

**Materiale og metode.** Materialet omfatter samtlige pasienter med alvorlig blødersykdom som har vært innlagt i Rikshospitalet for kirurgiske inngrep eller invasive prosedyrer i sjuårsperioden 1997–2003. Vi beskriver prinsippene for og omfanget av behandlingen med koagulasjonsfaktorkonsentrater.

**Resultater og fortolkning.** Det ble utført 255 kirurgiske prosedyrer hos 135 pasienter. Ved 47 % av inngrepene var det en kausal sammenheng mellom behovet for inngrepet og pasientens blødersykdom. Vi viser at kirurgi kan utføres trygt hos pasienter med alvorlig blødersykdom under forutsetning av at pasientene får adekvat behandling med koagulasjonsfaktorkonsentrater. Substitusjonsbehandling med koagulasjonsfaktorkonsentrater er en kostbar behandling, og per i dag er det kostnadene til koagulasjonsfaktorkonsentrater og ikke operasjonskapasiteten som avgjør hvor mange kirurgiske inngrep hos pasienter med alvorlig blødersykdom Rikshospitalet kan utføre per år.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

**Vinod Mishra**  
[vinod.mishra@rikshospitalet.no](mailto:vinod.mishra@rikshospitalet.no)  
Helsefaglig støtte

**Albert C. Paus**  
Ortopedisk avdeling

**Geir E. Tjønnfjord**  
Seksjon for blodsykdommer  
Medisinsk avdeling  
Rikshospitalet HF  
0027 Oslo

Ved utgangen av 2002 hadde Institutt for sjeldne diagnoser registrert 1 119 pasienter med en eller annen form for blødersykdom (tab 1). Pasienter med von Willebrands sykdom utgjør den største pasientgruppen. Det er likevel sterke holdepunkter for at denne sykdommen er betydelig underdiagnostisert i Norge. Prevalensen av von Willebrands sykdom er anslått til 0,82–1,3 % i internasjonale studier (1, 2).

Dersom pasienter med blødersykdom utsettes for en hemostatisk utfordring så som et kirurgisk inngrep eller en invasiv prosedyre, har pasientene stor risiko for blødningskomplikasjoner sammenliknet med pasienter med normal hemostase. Risikoen er avhengig av inngrepets art og blødersykdommens alvorlighetsgrad. Vi har definert alvorlig blødersykdom i denne artikkelen som blødersykdom som krever koagulasjonsfaktorsubstitusjonsbehandling for å kunne gjennomføre kirurgi.

For å redusere blødningsrisikoen ved ulike inngrep er det alltid nødvendig med forebyggende tiltak. Hos pasienter med von Willebrands sykdom type 1 og mild og moderat hemofili A vil behandling med kombinasjonen desmopressin og traneksamsyre som oftest være tilstrekkelig. Ved alvorlig hemofili A og B, von Willebrands sykdom type 2 og 3, faktor VII-mangel og andre sjeldne koagulasjonsfaktormangler er det nødvendig å gi behandling med koagulasjonsfaktorkonsentrater. Etter få eksposisjoner for koagulasjonsfaktorkonsentrater, utvikler 10–15 % av pasientene med alvorlig hemofili høytitrerte, nøytraliserende alloantistoffer (inhibitor) mot faktor VIII eller faktor IX. Disse alloantistoffene umuliggjør som oftest fortsatt behandling med ordinære faktor VIII/IX-konsentrater. Pasienter med inhibitor utgjør en særskilt terapeutisk utfordring. Aktivert protrombinkompleks og rekombinant aktivert faktor VII har vanligvis god hemosta-

tisk effekt hos disse pasientene, men adekvat monitorering med laboratorieprøver er ikke mulig og kostnadene ved bruk av disse koagulasjonsfaktorkonsentratene er betydelig høyere enn ved bruk av ordinære koagulasjonsfaktorkonsentrater (3–5). Vi har i dag 13 inhibitorpasienter i Norge; 12 med hemofili A og en med von Willebrands sykdom type 3. (Anders Glomstein, Institutt for sjeldne diagnoser, personlig meddelelse).

Elektiv kirurgi hos pasienter med blødersykdom er en av Rikshospitalets landsfunksjoner. Så fremt pasientene er transportable mottar Rikshospitalet også blødere som trenger akutt kirurgisk behandling. Pasientene er med unntak av operasjonsdagen som oftest innlagt i Seksjon for blodsykdommer, Medisinsk avdeling, under oppholdet ved Rikshospitalet.

Vi presenterer her våre erfaringer med kirurgisk behandling og med invasive prosedyrer hos pasienter med blødersykdom hvor det har vært nødvendig med behandling med koagulasjonsfaktorkonsentrater. Vi estimerer også kostnadene forbundet med behandlingen, særlig knyttet til koagulasjonsfaktorkonsentratene. Vi diskuterer hvilke særskilte medisinske og økonomiske utfordringer som er knyttet til dette behandlingstilbudet.

## Materiale og metode

### Pasienter

Samtlige pasienter med blødersykdom som har vært innlagt i Rikshospitalet til kirurgisk behandling eller invasive diagnostiske eller terapeutiske prosedyrer hvor det har vært nødvendig med behandling med koagulasjonsfaktorkonsentrater i perioden 1.1. 1997–31.12. 2003, er prospektivt inkludert i studien. Alle koagulasjonsfaktorkonsentrater som brukes ved Rikshospitalet utleveres via Seksjon for blodsykdommer. Seksjonen har derfor oversikt over alle pasienter som behandles med disse konsentratene.

## ! Hovedbudskap

- Kirurgisk behandling av blødere krever betydelige ressurser
- Med dagens DRG-system er det manglende inndekning av de faktiske kostnader
- Kostnadene til koagulasjonsfaktorer og ikke operasjonskapasitet styrer hvor mange pasienter som kan behandles

**Tabell 1** Pasienter med blødersykdom registrert ved Institutt for sjeldne diagnoser per 31.12. 2002

	Alle alvorlig-hetsgrader	Alvorlig mangel
Hemofili A	271	138
Hemofili B	91	30
von Willebrands sykdom	710	
type 1	682	
type 2	12	
type 3	16	
Faktor VII-mangel	26	
Andre	21	

**Tabell 2** Antall pasienter innlagt til terapeutiske og diagnostiske prosedyrer

Sykdomskategori	Antall pasienter
Hemofili A	
Totalt	76
Med høytirret inhibitor	10
Akkvirert	1
Hemofili B	
Totalt	27
Akkvirert <sup>1</sup>	1
von Willebrands sykdom	
Type 1	1
Type 2	13
Type 3	3
Faktor VII-mangel	9
Faktor V-mangel	1
Afibrinogenemi	1
Stormorkens syndrom	1
Glanzmanns trombasteni	1

<sup>1</sup> Akkvirert: Ikke medfødt blødersykdom men ervervet pga. antistoffer

### Behandling med koagulasjonsfaktorkonsentrater

Vi har benyttet både plasmabaserte koagulasjonsfaktorkonsentrater og koagulasjonsfaktorkonsentrater fremstilt ved hjelp av genteknologiske metoder, såkalte rekombinante koagulasjonsfaktorkonsentrater.

Substitusjonsbehandling med koagulasjonsfaktorkonsentrater har tradisjonelt vært gitt som gjentatte bolusinjeksjoner med

ulike intervaller mellom injeksjonene avhengig av de ulike koagulasjonsfaktorenes halveringstid. Fra begynnelsen av 1996 har vi nesten utelukkende benyttet oss av kontinuerlig infusjon som administrasjonsform ved koagulasjonsfaktorkonsentrater som inneholder faktor VIII, faktor IX og von Willebrands faktor. Det er bare koagulasjonsfaktorkonsentratene Octaplex og FEIBA som rutinemessig har vært gitt i form av gjentatte bolusinjeksjoner. Ved større kirurgiske inngrep gis substitusjonsbehandling med koagulasjonsfaktorkonsentrat i 8–10 dager etter operasjonen, mens det er tilstrekkelig med behandling i 3–5 dager ved mindre inngrep. I tillegg til substitusjonsbehandling med koagulasjonsfaktorkonsentrater har pasientene fått antifibrinolytisk behandling med traneksamsyre. De pasientene som ble behandlet med protrombinkomplekskonsentratene Octaplex og FEIBA fikk ikke systemisk behandling med traneksamsyre, men hos disse pasientene benyttet vi, dersom det var praktisk mulig, lokalbehandling med traneksamsyre, for eksempel munnskyl.

### Resultater

I studieperioden har 135 pasienter med blødersykdom vært innlagt ved Rikshospitalet i forbindelse med et kirurgisk inngrep eller en invasiv diagnostisk eller terapeutisk prosedyre som har nødvendiggjort behandling med koagulasjonsfaktorkonsentrater (tab 2). Totalt ble det utført 255 prosedyrer, og det har vært utført fra en til ni prosedyrer per pasient.

En pasient som fikk utført nefrektomi og splenektomi pga. nyrekreft døde pga. postoperativ sepsis, og en annen pasient fikk et akutt hjerteinfarkt i den tidlige postoperative fasen etter en høyresidig kolektomi. For øvrig var det ingen alvorlige komplikasjoner i forbindelse med de kirurgiske inngrepene og de invasive diagnostiske og terapeutiske prosedyrene. Det var spesielt ingen per- eller postoperative blødningskomplikasjoner. Transfusjoner med erytrocyttkonsentrat ble ikke gitt i større omfang enn hos pasienter med normal hemostase. Ortopediske inngrep utgjorde hovedtyngden av inngrepene. Totalt ble det utført 132 ortopediske inngrep. 110 av de

ortopediske inngrepene ble utført pga. blødningsartropati. Ni pasienter fikk tørt intrakranielt hematoma. Dette innebærer at ved 47% av inngrepene var det en kausal sammenheng mellom behovet for å få inngrepene utført og pasientenes blødersykdom. Ved de øvrige 136 kirurgiske inngrepene og invasive diagnostiske og terapeutiske prosedyrene var det ingen åpenbar sammenheng mellom behovet for kirurgi og pasientenes blødersykdom.

Samlet forbruk av koagulasjonsfaktorkonsentrater har vært betydelig i studieperioden (tab 3).

### Diskusjon

Invaliderende leddskader pga. residiverende leddblødninger (blødningsartropati) er den hyppigste komplikasjonen ved alvorlig blødersykdom, og de fleste pasientene vil ha behov for ortopedisk kirurgi en eller flere ganger i løpet av livet pga. dette. Men blødere er heller ikke forsømt fra skader og andre sykdommer som krever kirurgisk intervensjon eller invasive diagnostiske og terapeutiske prosedyrer. I takt med at gjennomsnittsalderen hos den norske bløderpopulasjonen har økt, øker behovet for behandling av sykdommer som ikke er direkte knyttet til blødersykdommen (Geir E. Tjønnfjord, upublisert observasjon siste 15 år).

Våre data viser at kirurgiske inngrep og invasive diagnostiske og terapeutiske prosedyrer kan utføres trygt hos pasienter med alvorlig blødersykdom dersom de får adekvat substitusjonsbehandling med koagulasjonsfaktorkonsentrater. Det er derfor nødvendig å ha et utvalg av disse konsentratene tilgjengelig til enhver tid (tab 2). Det er også nødvendig å kjenne til hvordan disse preparatene skal administreres og å ha tilgang på døgkontinuerlig laboratorieservice for å kunne monitorere effekten av dem.

I 2000 gjennomførte vi en prospektiv studie for å kartlegge de totale kostnadene ved kirurgisk behandling hos pasienter med alvorlig blødersykdom (6). Våre erfaringer er helt i tråd med hva andre rapporterer (7–12). Vi fant i vår studie at 68% av kostnadene var knyttet til bruken av koagulasjonsfaktorkonsentrater. Dette gjelder for pasienter hvor

**Tabell 3** Forbruk av ulike koagulasjonsfaktorkonsentrater i perioden 1997–2003

Koagulasjonsfaktorkonsentrat 1 000 IE/mg	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Octanate	462	1 001	680	457	444	350	668
Octanine F	128	139	373	80	408	207	144
Octaplex F	109		62	25		33	
FEIBA	77	309	203	115	43	141	267
Haemate							46
Recombinat			112		13	53	41
Refacto			24	4		4	6
Novo Seven		144				14	9
Totalt kroner	4 868 345	10 193 570	9 399 200	4 613 004	5 312 040	5 210 690	8 447 475

blødersykdommen ikke er komplisert med inhibitor. Beregninger basert på data fra denne studien viser at ca. 90 % av totalkostnadene vil være knyttet til koagulasjonsfaktorkonsentratene ved kirurgi hos inhibitorpasienter fordi preparatene som benyttes hos inhibitorpasientene er vesentlig dyrere enn ordinære koagulasjonsfaktorkonsentratene. Helseforetakenes inndekning av utgifter til pasientbehandling består av DRG-refusjon, basistilskudd og inntekter fra poliklinisk virksomhet. Når det gjelder elektiv ortopedisk kirurgi hos pasienter med alvorlig blødersykdom, fant vi i vår prospektive studie at Rikshospitalet bare har inndekning for 42 % av totalkostnadene ved gjeldende finansieringsordning (6). Høye kostnader gjør at tilbudet om elektive operasjoner må rasjoneres. Det betyr at ventetiden blir vesentlig lengre for blødere enn for pasienter uten blødersykdom. Imidlertid blir per i dag ingen blødere nektet kirurgisk behandling pga. kostnader.

Vi arbeider naturligvis kontinuerlig med å redusere kostnadene til koagulasjonsfaktorkonsentratene. Siden begynnelsen av 1996 har vi administrert koagulasjonsfaktorkonsentratene som kontinuerlig infusjon hvis mulig, og vi har aktivt siktet mot det minste effektive hemostatisk nivå av den aktuelle koagulasjonsfaktoren. Ved dette tiltaket har vi redusert forbruket av koagulasjonsfaktorkonsentratene ved elektive ortopediske inngrep med 20–30 % i forhold til tidligere da vi benyttet gjentatte bolusinjeksjoner (6, 13, 14). Vi har dessuten gjennomført forhandlinger med leverandører med tanke på prisreduksjon. Muligheten for slike forhandlinger er svært begrensede. I tråd med anbefalinger fra Europarådet og WHO har Blodbankrådet en klar målsetning om at plasmaderiverte blodprodukter til norske pasienter skal være fremstilt fra norsk plasma. Nasjonal selvberging når det gjelder plasmaderiverte blodprodukter til pasientbehandling har klare transfusjonsmedisinske fordeler, bl.a. kan den relativt lave andelen HIV-smittede blødere i Norge sammenliknet med andre europeiske land og USA først og fremst tilskrives bruk av norsk plasma til norske pasienter. I regi av Nasjonalt folkehelseinstitutt er det inngått en fraksjoneringsavtale for norsk plasma med en leverandør (Octapharma AG). Fraksjoneringsavtalen legges ut på anbud med mellomrom. Dette begrenser naturligvis mulighetene for valg av plasmaderiverte koagulasjonsfaktorkonsentratene og mulighetene til prisforhandlinger med ulike leverandører.

Vi er av den oppfatningen at det er behov for en endring av finansieringsordningen for sykehusbehandling av blødere i Norge. Utgiftene til koagulasjonsfaktorkonsentratene ved hjemmebehandling (de fleste pasientene med alvorlig blødersykdom er inkludert i hjemmetransfusjonsprogrammet i regi av Institutt for sjeldne diagnoser) dekkes i dag av Rikstrygdeverket i likhet med andre livs-

viktige legemidler. I Sverige og Danmark, i motsetning til i Norge, dekkes også utgiftene til koagulasjonsfaktorkonsentratene på tilsvarende måte når pasientene behandles i sykehus (Sam Schulman og Jørgen Ingerslev, personlig meddelelse). En slik ordning ville være formålstjenlig også i Norge sett fra helseforetakenes side. En alternativ løsning er at det blir opprettet en egen DRG-takst for behandling av blødere med koagulasjonsfaktorkonsentratene. Det er fullt mulig å beregne egne prisvekter for spesielle pasientgrupper. Denne løsningen har likevel flere ulemper. Det er meget tid- og ressurskrevende å opprette nye DRG-takster, og behovet for koagulasjonsfaktorkonsentratene varierer betydelig avhengig både av inngrepet eller prosedyrens art og den enkelte pasientens spesifikke sykdomskategori.

#### Litteratur

1. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69: 454–9.
2. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL et al. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. *J Pediatr* 1993; 123: 893–8.
3. Ekert H, Brewin T, Boey W et al. Cost-utility analysis of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in six children with long-standing inhibitors to factor VIII or IX. *Haemophilia* 2001; 7: 279–85.
4. Aledort LM. Economic aspects of haemophilia care. *Haemophilia* 1999; 5: 373.
5. Paisley S, Wight J, Currie E et al. The management of inhibitors in haemophilia. An introduction and systematic review of current practice. *Haemophilia* 2003; 9: 405–17.
6. Mishra V, Tjonnfjord GE, Paus AC et al. Orthopaedic surgery in severe bleeding disorders: a low-volume, high-cost procedure. *Haemophilia* 2002; 8: 809–14.
7. Bohn RL, Colowick AB, Avorn J. Probabilities, costs, and outcomes: methodological issues in modelling haemophilia treatment. *Haemophilia* 1999; 5: 374–7.
8. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH et al. Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease. *J Intern Med* 1998; 244: 515–22.
9. Kelley SS, Lachiewicz PF, Gilbert MS et al. Hip arthroplasty in hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 828–34.
10. Szucs TD, Offner A, Kroner B et al. Resource utilisation in haemophiliacs treated in Europe: results from the European Study on Socioeconomic Aspects of Haemophilia Care. The European Socioeconomic Study Group. *Haemophilia* 1998; 4: 498–501.
11. Galanaud JP, Pelletier-Fleury N, Logerot-Lebrun H et al. Determinants of drug costs in hospitalised patients with haemophilia: impact of recombinant activated factor VII. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 699–707.
12. Lee C, Sabin C, Miners A. High cost, low volume care: the case of haemophilia. *BMJ* 1997; 315: 962–3.
13. Teigland JC, Tjonnfjord GE, Evensen SA et al. Knee arthroplasty in hemophilia. 5–12 year follow-up of 15 patients. *Acta Orthop Scand* 1993; 64: 153–6.
14. Teigland JC, Tjonnfjord GE, Evensen SA et al. Synovectomy for haemophilic arthropathy: 6–21 years of follow-up in 16 patients. *J Intern Med* 1994; 235: 239–43.

 **Fritt sykehusvalg Norge**



**Kortere  
ventetid  
med fritt  
sykehusvalg**

Gratis offentlig tjeneste  
Henvisende leger

**Ring 800 50 004**

Pasienter og pårørende

**Ring 800 41 004**

eller søk på [www.sykehusvalg.no](http://www.sykehusvalg.no)

 **Sosial- og helsedirektoratet**