

## Baggrundsnotat for immunmodulerende behandling af Immun thrombocytopeni (ITP) med immunglobuliner

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til behandlingsvejledninger og baggrundsnotater for anvendelse af medicin indenfor specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige behandlingsvejledninger og baggrundsnotater.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for behandling med immunglobuliner under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	30. januar 2014	Version: 1.1 Dokument nr.: 147463 Dato: Februar 2014

### **1 Formål**

Formålet med RADS behandlingsvejledning er at tilvejebringe national konsensus om immunmodulerende behandling af patienter med Immun thrombocytopeni (ITP) med immunglobuliner indenfor sygehussektoren.

Fagudvalget for behandling med immunglobuliner har valgt at udforme 6 baggrundsnotater, fordi humant immunglobulin administreres efter forskellige principper på flere diagnosegrupper indenfor flere faglige specialer. Indholdet af baggrundsnotaterne kan være sammenfaldende, dog har fagudvalget valgt at opdele disse for at lette overblikket for hvert speciale:

- Immunmodulerende behandling af Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) og Multifokal motorisk neuropati (MMN)
- Immunmodulerende behandling af Guillain-Barré syndrom (GBS)
- **Immunmodulerende behandling af Immun thrombocytopeni (ITP)**
- Immunmodulerende behandling af Kawasaki sygdom
- Immunsstitutionsbehandling af Primære immundefekter (PID)
- Immunsstitutionsbehandling af Sekundære immundefekter

## **2 Baggrund**

### **2.1 Introduktion**

Immun thrombocytopeni (ITP) er en erhvervet tilstand, hvor der gennem 30 år (1) har været brugt immunmodulerende behandling i form af intravenøs immunglobulin (IVIG). Brugen af subkutan injektion med immunglobulin (SCIG) er ikke beskrevet i den evidens-baserede litteratur. Behandlingen anvendes til patienter med samtidig blødningsepisode eller som behandling forud for splenektomi eller andet kirurgisk indgreb. Behandlingen gives både til børn og voksne. Behandlingen gives oftest sammen med kortikosteroider (prednisolon eller dexametason) i den akutte fase. Det er ofte kun nødvendigt med engangsbehandling hos børn. Hos voksne ses ofte kun en effekt varende i få uger før nyt behandlingsbehov opstår. Behandlingen kan gentages. Behandlingen kan godt gives til gravide. Behandlingen virker indenfor 1-3 dage og har opnået sin maksimale effekt i løbet af 7 dage.

### **2.2 Patientgrundlag**

Årligt diagnosticeres ca. 200 patienter med ITP i Danmark. 79 % af ITP patienterne med thrombocytaltal (trc) under 100 mia/l har blødningssymptomer ved debut (2). Idet man antager at omtrent ligeså mange har blødningssymptomer ved tilbagefald, og at halvdelen af disse behandles med immunglobulin, vil patientgrundlaget være ca. 150 patienter pr. år. Det bemærkes, at behandlingen kun gives ved såkaldt våd blødning (mucosablødning) eller ved gentagne målinger af lavt trc under 10 mia./L.

	<b>ITP</b>
Antal patienter i alt	200
Antal patienter i immunglobulinbehandling	150
Nye patienter	200
Nye patienter i immunglobulinbehandling	150
Patienter i alt som denne vejledning vedrører	200

## **3 Lægemidler**

Der er til dato registreret 8 lægemidler indeholdende normal human immunglobulin.

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med følgende lægemidler:

<b>ATC kode</b>	<b>Lægemidler</b>	<b>Adm.vej</b>	<b>Styrke</b>
J06BA01	Beriglobin	SC	160 mg/ml
J06BA01	Gammanorm	SC	165 mg/ml
J06BA01	Hizentra	SC	200 mg/ml
J06BA01	Subcuvia	SC	160 mg/ml
J06BA02	Kiovig*	IV	100 mg/ml
J06BA02	Octagam*	IV	50 mg/ml 100 mg/ml
J06BA02	Privigen*	IV	100 mg/ml
J06BA/B06AA03	HyQvia**	SC	100 mg/ml

\* Godkendt til ITP

\*\* Kombination med recombinant humant hyaluronidase, som indgives for at fremme administrationen af immunglobulin (faciliteret SC).

## **4 Metode**

### **4.1 Litteratursøgning og -udvælgelse**

Der er foretaget litteratursøgning via Pubmed med søgeordene: "Immunoglobulins [MESH]" AND "Infusions, Subcutaneous [MESH]" OR "Injections, Subcutaneous [MESH]" og "Immunoglobulins, Intravenous [MESH]". Begge søgninger i kombination med "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic [MESH]".

For at få referencer med fra 2013, som endnu ikke har fået MESH terms blev søgningen endvidere suppleret med "Immunoglobulins [MESH]" AND "Infusions, Subcutaneous [MESH]" OR "Injections, Subcutaneous [MESH]" AND 2013 og "Immunoglobulins, Intravenous [MESH]" AND 2013.

Limits: Publikationsdato fra 1980/01/01 til 2013/12/31; Humans, RCT, EBM.

Fagudvalget har valgt primært at koncentrere sig om randomiserede, kontrollerede, kliniske studier (RCT), der beskriver anvendelsen af immunoglobulin. I udvalgte tilfælde vil kasuistikker og case-studier også indgå.

### **4.2 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål**

#### **Immunmodulerende behandling ved ITP**

"Det kliniske spørgsmål", der ønskes besvaret:  
Kan immunoglobuliner forbedre trc ved ITP?

P= ITP

I= Immunoglobuliner (IV)

C= Placebo/immunsuppressiv behandling (steroid)

O1= Forbedring af trc

O2= Effekt på blødningsepisoder

O3= Bivirkninger – SAE'er og diskontinuation pga. bivirkninger.

## **5 Lægemiddelvurdering**

### **5.1 Effekt og bivirkninger**

#### **ITP hos børn**

Internationale guidelines fra de amerikanske og britiske hæmatologi selskaber anbefaler, at børn med trc under 30 mia./L og mindre hudblødningstendens ikke behandles. Børn med trc under 20 mia./L og signifikante mucosablødninger samt de børn, der har trc under 10 mia./L, behandles med IVIG. Danske guidelines fra Dansk Pædiatrisk Selskab anbefaler en gradering af blødningstendensen.

Tabel 1. Klinisk gradering af blødning ved ITP

Let modificeret efter Buchanan & Adix, *J Pediatr* 2002;141:683-38.

---

Grad 0	Ingen blødning
Grad 1	Ubetydelig – få petekkier (<100), få (<5) og små (<3 cm) suggilationer
Grad 2	Mild – mange petekkier eller >5 suggilationer >3 cm
Grad 3	Moderat – kortvarig eller intermitterende slimhindeblødning som ikke kræver omgående intervention
Grad 4	Svær – vedvarende slimhindeblødning som kræver omgående intervention eller mistanke om indre blødning
Grad 5	Livstruende – intrakraniell blødning eller fulminant slimhindeblødning

---

Den anbefalede behandling fra Dansk Pædiatrisk Selskab kan sammenfattes som følger:

- Milde blødningsmanifestationer → Ingen behandling, "watch and wait".
- Udtalt klinisk blødning → Monoterapi, f.eks. IVIG.
- Vedvarende eller livstruende blødning → Maksimal kombinationsterapi højdosis steroid og IVIG.

IVIG dosis er 0,8-1 g/kg legemsvægt én gang med eventuel gentagelse efterfølgende dag ved fortsat blødning. Sammen med IVIG gives Solu-Medrol 1 mg/kg legemsvægt 2 gange dagligt. Ved svær livstruende blødning kan der gives Solu-Medrol i højere doser op til 30 mg/kg legemsvægt og trombocyttransfusion (3).

Der er publiceret 12 RCT's om brug af IVIG til ITP hos børn (4-14). 8 af disse studier sammenligner IVIG med kortikosteroider. IVIG er signifikant bedre til at sikre trc over 50 mia./L sammenlignet med oral prednisolon. Der var ikke signifikant forskel i respons ved forskellige doseringer af IVIG.

### **ITP hos voksne**

ITP hos voksne skyldes primært autoantistoffer, der i det reticuloendotheliale system medfører destruktion af trombocytter (15). Ved akut ITP er der kun sparsom dokumentation for, at IVIG er bedre end kortikosteroider. Der foreligger 2 relevante studier (16,17). Godeau et al. undersøgte 122 patienter og fandt, at IVIG var bedre end oral prednisolon, og at oral prednisolon var bedre end placebo til at opnå et trc over 50 mia./L på dag 21. Von dem Borne et al. fandt, at der ikke var signifikant forskel på at behandle med prednisolon og IVIG for at opnå et trc over 50 mia./L på dag 10.

Ved kronisk ITP fandt Godeau et al., at IVIG i en engangsdosis på 1 g/kg havde signifikant flere responders (med trc over 80 mia./L) på dag 4 end ved behandling med en engangsdosis 0,5 g/kg. Der var i 2 andre undersøgelser ingen signifikant forskel på brug af højere doser end ved engangsdosis på 1 g/kg IVIG (18-20). Responsraten var 93 % for behandling med 1 g/kg for at nå et trc over 50 mia./L (18), hvilket er et relevant mål for at forebygge blødning ved splenektomi eller andre kirurgiske indgreb. Disse nævnte kliniske studier danner grundlaget for de amerikanske hæmatologiske retningslinjer (21).

### **ITP hos gravide**

Der er begrænset litteratur indenfor ITP hos gravide, og derfor henvises til det amerikanske hæmatologiselskabs anbefalinger (21). Anbefalingen er her, at kortikosteroider og IVIG er sikre behandlinger og kan bruges til gravide i samme doser som til ikke gravide.

### **ITP øvrige behandlingsmodaliteter**

Alternative behandlinger til IVIG ved kronisk ITP er orale eller intravenøse kortikosteroider, rituximab, cyclofosfamid, imurel, vincaloider, cyclosporin og danazol samt TPO agonister. Endelig kan der foretages splenektomi.

### **Bivirkninger**

Bivirkningsprofilerne for IVIG er sammenlignelige i henhold til produktresuméerne. Der er ikke identificeret studier, der sammenligner de forskellige IVIG produkter, og som kan danne grundlag for en anbefaling af ét produkt frem for et andet.

### **5.2 Værdier og præferencer**

På baggrund af ovenstående litteraturgennemgang konkluderer fagudvalget, at immunglobulin er evidensbaseret behandling ved ITP.

### **5.3 Compliance/convenience**

IVIG behandling foregår udelukkende under indlæggelse eller ved behandling i daghospital. For at opnå compliance er det således vigtigt, at patienten er motiveret til behandlingen, samt opnår effekt heraf.

### **5.4 Patientsikkerhed, herunder lægemiddelhåndtering**

Ved ITP gives kun intravenøs behandling under hospitalsindlæggelse.

IVIG adskiller sig i et vist omfang, da der er forskellige opbevaringsbetingelser for de markedsførte IVIG. Et enkelt lægemiddel har forskellige opbevaringsbetingelser afhængig af styrke. De forskellige opbevaringsbetingelser kan øge risikoen for forkert opbevaring og dermed påvirke patientsikkerheden.

Infusionshastighederne varierer for de markedsførte IVIG og øger risikoen for fejl og forvekslinger.

Til IVIG anvendes enten dråbetæller eller infusionspumpe. Der er ikke krav til valg af infusionspumpe i forhold til de markedsførte IVIG.

Det kan være nødvendigt at individualisere dosering for hver enkelt patient afhængig af det farmakokinetiske og kliniske respons. IVIG er biologiske lægemidler, og der kan derfor være forskelle mellem batchnumre indenfor samme lægemiddel.

### **5.5 Konklusion vedr. lægemidlerne**

Fagudvalget konkluderer ud fra den gennemgåede litteratur, at immunglobulin er en dokumenteret behandling ved ITP samt, at retningslinjer, gældende fra de britiske, europæiske og amerikanske hæmatologiske selskaber, også anbefaler immunglobulin som 1. valgsbehandling ved behandlingsbehov.

På baggrund af resultaterne omkring effekt og bivirkninger finder Fagudvalget ikke belæg for at differentiere mellem injektionsvæskerne fra de forskellige producenter.

## **6 Sammenligningsgrundlag**

Placeringen af lægemidler og konkrete produkter på lægemiddelrekommandationen vil bero på de rammekontrakter, som indgås på grundlag af Amgros' udbud. Fagudvalget henstiller til, at udbuddet tager højde for de faktorer, der er af betydning for compliance.

IVIG ligestilles 1 g : 1 g.

## **7 Behandlingskriterier**

### **Vedrørende børn:**

Udvalget anbefaler, at Dansk Pædiatrisk Selskabs guidelines følges.

- Milde blødningsmanifestationer → Ingen behandling, "watch and wait".
- Udtalt klinisk blødning → Monoterapi, f.eks. IVIG.
- Vedvarende eller livstruende blødning → Maksimal kombinationsterapi højdosis steroid og IVIG.

IVIG dosis er 0,8-1 g/kg legemsvægt én gang med eventuel gentagelse den efterfølgende dag ved fortsat blødning. Sammen med IVIG gives Solu-Medrol 1 mg/kg legemsvægt 2 gange dagligt.

Ved svær livstruende blødning kan der gives Solu-Medrol i højere doser op til 30 mg/kg legemsvægt og trombocyttransfusion (3).

Anti-D til ikke splenektomerede RhD positive børn er anden behandlingsmulighed.

### **Vedrørende voksne:**

Behandling med IVIG er forbeholdt patienter med ITP med væsentlige blødningssymptomer. Der gives IVIG 1 g/kg legemsvægt én gang. Behandlingen kan gentages den efterfølgende dag ved manglende effekt. Hvis trc er over 20 mia./L, og der ikke er væsentlige blødningssymptomer, kan behandling undlades.

### **Vedrørende gravide:**

Behandling af ITP hos gravide kan ske med både prednisolon og IVIG. Der er ingen fastsat anbefalet grænse for trc, der indikerer behandling. Den gravide følges med tæt kontrol af trc i samarbejde mellem hæmatologer og obstetrikere. I forbindelse med fødslen er det den obstetriske indikation, der afgør valg af fødselsmåde.

## **8 Monitorering af effekten**

Effekten monitoreres ved klinisk undersøgelse og ved måling af trc.

## **9 Skiftekræterier**

Kriterier for at skifte behandling mellem IVIG præparaterne vurderes af den enkelte læge og baseres på respons og bivirkninger. Som hovedregel vælges det præparat, som er 1. valg i henhold til behandlingsvejledningen. Oplever patienten ikke respons på behandlingen, eller uacceptable bivirkninger, kan præparatskift forsøges.

## **10 Seponeringskriterier/Behandlingsvarighed**

Dosis for IVIG ved ITP er som udgangspunkt 1 g/kg legemsvægt. Ofte vil patienten kun modtage behandling én gang, men ved manglende klinisk respons kan behandlingen gentages. Behandlingsvarigheden er 1 til 2 behandlinger indenfor 48 timer.

## **11 Algoritme**

1. valgsbehandling til ITP patienter er generelt kortikosteroider. IVIG-behandling gives ud fra ovennævnte behandlingskriterier, og ved ITP gives som udgangspunkt 1 g/kg legemsvægt evt. gentaget den næste dag. Ved manglende effekt af kortikosteroider kan ét eller flere af følgende præparater rituximab, cyclofosamid, imurel, vincaloider, cyklosporin og danazol samt TPO agonister forsøges, og splenektomi overvejes.

Præparat		Dosering*	Varighed
IVIG	Børn	0,8 – 1 g/kg legemsvægt som engangsdosis	Engangsbehandling**  Kan gentages på den efterfølgende dag ved fortsat blødning
IVIG	Voksne	1 g/kg legemsvægt som engangsdosis	Engangsbehandling**  Kan gentages på den efterfølgende dag ved fortsat blødning

\*) Dosis og administrationshyppighed tilpasses pakningsstørrelser således, at der aldrig kasseres immunglobulin.

\*\* Sammen med Solu-Medrol 1 mg/kg legemsvægt 2 gange dagligt

### **12 Monitorering af lægemiddelforbruget**

For at sikre efterlevelse af RADS behandlingsvejledning, anbefaler fagudvalget, at det sikres, at IVIG kun gives, hvor der findes evidens for indikation, jf. den gennemgåede litteratur. Dette for at undgå et unødigt off-label forbrug.

Fagudvalget anbefaler, at forbruget af immunglobulin ved ITP monitoreres via de pædiatriske og hæmatologiske afdelinger i hele landet. Dette kan gøres via de elektroniske medicineringssystemer med identifikation af den enkelte patient, der har modtaget behandling. Hvis det ikke er muligt at identificere patienterne via disse, kan identifikation via diagnosekoder eller journalaudits benyttes.

Fagudvalget forestiller sig, at indførelsen af Fælles Medicinkort (FMK) vil muliggøre monitorering på individniveau, idet humant immunglobulin til substitution vanligvis ordineres via hospitalsambulatorium. Dette vil kræve FMK adgang på CPR- og diagnoseniveau for "monitor".

### **13 Revurderingskriterier**

Fagudvalget anbefaler, at kriterier for revurdering er, såfremt der kommer ny dokumentation, som sammenligner forskellige lægemidler, og deraf fremhæver et lægemiddel med færre bivirkninger eller som værende signifikant bedre effektmæssigt.

Desuden skal der foretages revurdering af indikation for behandling med immunglobuliner, såfremt der fremkommer ny dokumentation, som påviser signifikant bedre effekt af et behandlingsalternativ sammenlignet med immunglobulin, på de ovenfor nævnte parametre.

## **14 Referencer**

- (1) Imbach P et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenisk purpura in childhood. *Lancet* 1, 1228-31 (1981)
- (2) Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 94(3), 909-913 (1999)
- (3) Vejledning: Udredning og behandling af børn med primær immune trombocytopeni (ITP). Dansk Pædiatrisk selskabs hæmatologi og onkologi udvalg. [http://www.paediatri.dk/images/pdf\\_filer/dps\\_vejl/002hae.pdf](http://www.paediatri.dk/images/pdf_filer/dps_vejl/002hae.pdf)
- (4) Blanchette VS, Luke B, Andrew M et al: A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisolone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 123:989-995, 1993
- (5) Blanche V: randomized trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D , and oral prednisolone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 344: 703-7, 1994
- (6) Duru F, Fisgin T, Yarali N, et al: Clinical course of children with immune thrombocytopenic purpura treated with intravenous immunoglobulin G or megadose methylprednisolone or observed without therapy. *Pediatr Hematol Oncol* 19:219 - 225, 2002
- (7) Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, et al: A prospective, randomized trial of conventional, dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobulin in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 72:376 - 383, 2000
- (8) Imbach P, Wagner HP, Berchtold W, et al: Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 2:464 - 468, 1985
- (9) Khalifa AS, Tolba KA, el Alfy MS, et al: Idiopathic thrombocytopenic purpura in Egyptian children. *Acta Haematol* 90:125 - 129, 1993
- (10) Mori PG, Lanza T, Mancuso G, et al: Treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura (AITP): Cooperative Italian study group results. *Pediatric* 5:169 - 178, 1988
- (11) Ozsoylu S, Sayli TR, Ozturk G: Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatric* 10:317 - 321, 1993
- (12) Rosthoj S, Nielsen S, Pedersen FK: Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Danish I.T.P. Study Group. *Acta Paediatr* 85:910 - 915, 1996
- (13) Warrier I, Bussel JB, Valdez L, et al: Safety and efficacy of low-dose intravenous immune globulin (IVIg) treatment for infants and children with immune thrombocytopenic purpura. Low-Dose IVIG Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 19:197 - 201, 1997
- (14) Tovo PA, Miniero R, Fiandino G, et al: Fc-depleted vs intact intravenous immunoglobulin in chronic ITP. *J Pediatr* 105:676- 677, 1984



- (15) Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, RAdmoor P, Huebsch L, Hume H, McLeod A, Meyer R, Moltzan C, Nahirniak S, Nantel S, Pineo G, Rock G. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus med rev* 2007 Apr 21 (suppl 1):S9-56
- (16) Godeau B, Chevret S, Varet B, et al: Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: A randomised, multicenter trial. *Lancet* 359:23 - 29, 2002
- (17) von dem Borne AE, Vos JJ, Pegels JG, et al: High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296:249- 250, 1988
- (18) Colovic M, Dimitrijevic M, Sonnenburg C, et al: Clinical efficacy and safety of a novel intravenous immunoglobulin preparation in adult chronic ITP. *Hematol J* 4:358 - 362, 2003
- (19) Godeau B, Lesage S, Divine M, et al: Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood* 82:1415- 1421, 1993
- (20) Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, et al: Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: Results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg B.W. *Br J Haematol* 107:716- 719, 1999
- (21) Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther Jr and M A. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-4207

	<p><b>Formand Flemming Winther Bach</b>, Klinisk Professor, Overlæge, dr. med. Udpeget af Dansk Neurologisk Selskab</p> <p><b>Næstformand Torben Plesner</b>, Professor, overlæge, dr. med. Udpeget af Dansk Hæmatologisk Selskab</p> <p><b>Carsten Heilmann</b>, Overlæge, dr. Med Udpeget af Region Hovedstaden / Dansk Pædiatrisk Selskab</p> <p><b>Klas Raaschou-Jensen</b>, Overlæge Udpeget af Region Sjælland</p> <p><b>Niels Fisker</b>, Specialeansvarlig overlæge, ph.d. Udpeget af Region Syddanmark</p> <p><b>Carsten Schade Larsen</b>, Overlæge, lektor, dr. med. Udpeget af Region Midtjylland</p> <p><b>Henrik Ib Nielsen</b>, Ledende overlæge, professor, dr.med. Udpeget af Region Nordjylland</p> <p><b>Terese Katzenstein</b>, Overlæge, dr. med., ph.d. Udpeget af Dansk Selskab for Infektionsmedicin</p> <p><b>Eva Aggerholm Sædder</b>, Overlæge Udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)</p> <p><b>Susanne Weng Rømer</b>, cand. Pharm. Udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelsen (DSS)</p> <p><b>Lars Høj Markvardsen</b>, Læge, ph.d. studerende Inviteret af formanden</p>
--	--

**Ændringslog:**

Version:	Dato:	Ændring:
1.0		
1.1	12.2.2015	Dosis rettet i afsnit 10 fra 2 til 1 g/kg