

# Rationel behandling af ukontrollable, livstruende blødninger med anvendelse af rekombinant faktor VIIa

Læge Jakob Stensballe, overlæge Stefan Lethagen, overlæge Freddy Lippert, afdelingslæge Pär Ingemar Johansson & Arbejdsgruppen\* på H:S Rigshospitalet

H:S Rigshospitalet, Anæstesi- og operationsklinikken 4231/ TraumeCentret, Hæmofilicentret og H:S Blodbank, og Malmø Universitetshospital, Afdelingen for Koagulationsforstyrrelser

Hos patienter med livstruende blødninger er det afgørende at finde blødningskilden, skabe hæmostase og samtidig behandle koagulopati, hypotermi og metabolisk acidose. Som følge af Sundhedsstyrelsens varsel om ny medicinsk teknologi, april 2003, er anvendelsen af rekombinant faktor VIIa (rFVIIa) til ikkehæmofilpatienter stigende på Rigshospitalet. Fem patienter i 2002, 20 patienter i 2003 og 23 patienter i de fem første måneder af 2004 fik rFVIIa-behandling med varierende doser og på forskellige indikationer. Indgift af rFVIIa var desuden ikke altid forudgået af adækvat balanceret blodkomponentterapi.

Evidensen for anvendelse af rFVIIa er begrænset, både hvad angår indikation og dosering hos ikkehæmofilpatienter. Vi har derfor ved et tværgående samarbejde på Rigshospitalet ønsket at sikre en rationel blodkomponentterapi ved livstruende blødninger samt ensartet og monitoreret anvendelse af rekombinant aktiveret koagulationsfaktor VII ved ukontrollable, livstruende blødninger. Denne artikel beskriver arbejdsgruppens forslag til en protokolleret, rationel anvendelse af rFVIIa ved ukontrollable, livstruende blødninger. Retningslinjerne for rationel blodkomponentterapi ved livstruende blødninger beskrives i en separat artikel.

## Rekombinant faktor VIIa

rFVIIa fremstilles ved rekombinant DNA-teknologi og har samme struktur/funktionalitet som aktiveret koagulationsfaktor VII. rFVIIa findes fysiologisk i blodet i en koncentration på 0,5 mg/l, hvoraf cirka 1% er i den aktive form. rFVIIa-behandling er indiceret ved blødningsepisoder i forbindelse med hæmofili med inhibitorer over for koagulationsfaktorer VIII eller IX, erhvervet hæmofili, medfødt FVII-mangel og Glanzmanns trombasteni.

## Virkemåde

rFVIIa virker via det vævsfaktorafhængige aktiveringssystem. rFVIIa danner kompleks med vævsfaktor (TF), som ekspone-

res ved endotelskader og initierer koagulationen med lokal trombindannelse og efterfølgende trombocytaktivering og fibrinpolymerisering til følge. I farmakologiske doser bindes rFVIIa direkte til aktiverede trombocytter og initierer lokal trombindannelse og hæmostase [1]. Plasmahalveringstiden af rFVIIa er 2-3 timer hos voksne og lidt kortere hos børn afhængigt af patientens tilstand og blødningsmængden.

## Hvornår har rFVIIa effekt?

Balanceret blodkomponentterapi vejledt af hyppig hæmostasemonitorering skal forudgå anvendelse af rFVIIa. Det er primært den mikrovaskulære blødning, som eventuelt kan afhjælpes med rFVIIa-behandling, hvorimod den store karblødning ikke umiddelbart påvirkes. Behandlingseffekt defineret som blødningskontrol er ved ikkekontrollerede, ikke-randomiserede undersøgelser af akutte, større blødninger rapporteret som værende på 60-90% hos hæmofilpatienter med inhibitorer og 60-80% hos ikkehæmofilpatienter [2].

## Hvorledes påvirkes hæmostasevariablene af rFVIIa-behandling?

rFVIIa-behandling medfører ændring af koagulationsværdier mod en normalisering, men sammenhængen med den kliniske effekt er endnu usikker.

## Evidens for rFVIIa-anvendelse hos ikkehæmofilpatienter

Der er publiceret >150 heterogene kasuistikker om den pro-hæmostatiske effekt af rFVIIa ved livstruende blødninger hos ikkehæmofilpatienter. I den største ikkekontrollerede serie af rFVIIa-behandling ved traumatisk udløst, livstruende blødning rapporteredes der om opnået blødningskontrol hos 46 ud af 66 (70%) patienter, og 25 ud af 66 (38%) patienter overlevede til udskrivelse [2].

Syv kliniske, randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede undersøgelser (KKU) af rFVIIas effekt og sikkerhed på ikkehæmofilpatienter er afsluttet. Ved retropubisk prostatektomi medførte præoperativt administreret rFVIIa signifikant reduceret blodtab og transfusionsbehov [3]. Resultater fra leverresektion [4] og præliminære resultater fra levertransplantation [5] viste ingen forskel i transfusionsbehov mellem behandlingsgrupperne.

Ligeledes vist ingen forskel i blødningskontrol eller mortalitet blandt patienter med øvre gastrointestinal blødning. Præliminære resultater hos traume patienter med et moderat transfusionsbehov viste en transfusionsreducerende effekt af

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

rFVIIa hos patienter med stumpe traumer (p = 0,017) [6]. Præliminære resultater fra Rigshospitalet af rFVIIa's effekt på per- og 24-timers-postoperativ blødning ved stor brandsårskirurgi viste en signifikant reduktion af transfusionsbehovet i behandlingsgruppen på 50%. Resultatet af rFVIIa's effekt ved spontane, intracerebrale blødninger beskrev en signifikant mortalitetsreducerende effekt af rFVIIa, men også alvorlige tromboemboliske komplikationer på 2% i placebogruppen og 7% i rFVIIa-gruppen [7].

Der er således endnu begrænset evidens for en prohæmostatisk eller morbiditets-/mortalitetsreducerende effekt af rFVIIa-behandling hos ikkehæmofilpatienter. Behandling med rFVIIa skal derfor forbeholdes patienter, der har utilstrækkelig effekt af adækvat balanceret blodkomponentterapi og konventionel terapi.

**Behandlingsprotokol**

Anvendelse af rFVIIa bør følge en protokolleret behandlingsalgoritme for at standardisere og kvalitetssikre denne kostbare terapi (udgifter til en dosis med 100 µg/kg rFVIIa beløber sig til 33.000-66.000 kr.).

I **Figur 1** er de væsentligste elementer i vores behandlingsalgoritme beskrevet.

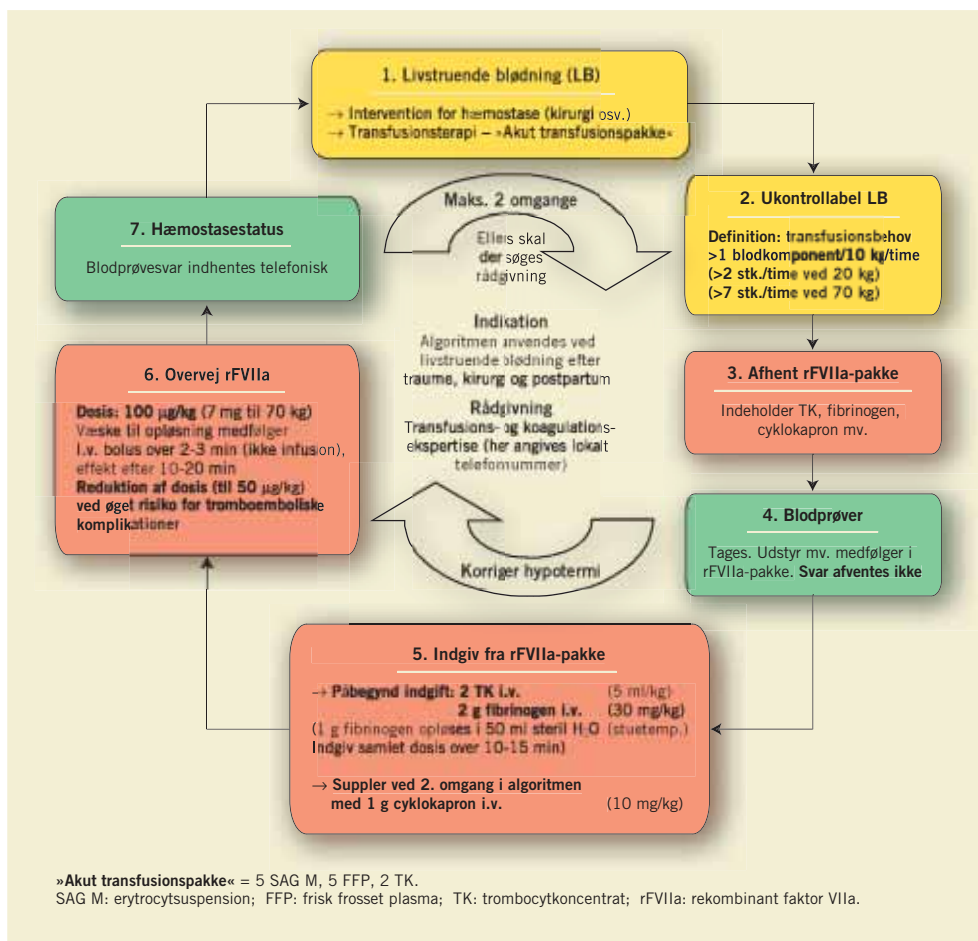
**Hæmostase og transfusionsterapi**

Hæmostase opnås primært kirurgisk suppleret med anvendelse af topiske hæmostasemidler og endovaskulære/radiologiske interventioner. Svær koagulopati udvikles ved livstruende blødninger, og adækvat balanceret blodkomponentterapi er afgørende for at opnå hæmostase. En ny enhed benævnt »akuttransfusionspakke« (ATP) er derfor introduceret i H:S Blodbank og består af fem enheder erythrocytususpension (SAG M), fem enheder frisk frosset plasma (FFP) og to enheder trombocyt koncentrat (TK), som udleveres samlet fra blodbanken. Behandling med ATP skal foregå både før og efter anvendelse af rFVIIa.

Normal koagulationsevne kan forventes, hvis den balancerede blodkomponentterapi opfylder følgende målværdier [8].

1. P-KVF-I sk >0,5 arbitrærenheder pr. l (plasmakoagulation, vævsfaktorinduceret, arbitrærstofkoncentrat, P-KVF-I sk, tidligere benævnt koagulationsfaktor II + VII + X)
2. Plasmakoagulationsfaktor II + VII + X, *international normalized ratio* (INR) <1,5
3. Aktiveret partiel tromboplastintid <40 s
4. Trombocytter >50×10<sup>9</sup>/l
5. Plasmafibrinogen >1 g/l (>3 µmol/l)

**Figur 1.** Behandlingsalgoritme. Figuren følges fra centrum og derefter med uret rundt fra boks 1 til 7.



Behandling med rekombinant faktor VIIa (rFVIIa) skal forbeholdes patienter, der har utilstrækkelig effekt af adækvat balanceret blodkomponentterapi og konventionel terapi

Balanceret blodkomponentterapi er af afgørende betydning før og efter evt. anvendelse af rFVIIa

Behandling med rFVIIa kan overvejes ved ukontrollable, livstruende blødninger (transfusionsbehov >1 blodkomponent pr. 10 kg kropsvægt pr. time)

Vi anbefaler indgift af fibrinogen og trombocyt koncentrat umiddelbart forud for anvendelse af rFVIIa

Vi anbefaler rFVIIa i dosis på 100 µg/kg

Vi anbefaler reduktion i dosis til 50 µg/kg rFVIIa hos patienter med tromboembolisk prædisponerende tilstande

Kritisk fibrinogenmangel (plasmafibrinogen <3 mmol/l) udvikles ved akutte blodtab <1,5×blodvolumen [8] og begrænser muligheden for effekt af rFVIIa. Behandling af kritisk fibrinogenmangel stiler mod en stigning i fibrinogenplasmakonzentrationen på 1-2 µmol/l (til >3 µmol/l) svarende til indgift af 2 g fibrinogen. Dette kræver indgift af minimum fire FFP, hvilket i den akutte situation logistisk er problematisk. I stedet har vi valgt substitution med 2 g fibrinogenkoncentrat (Haemocomplettan HS, 100 ml, virusinaktiveret) for eventuel behandling med rFVIIa. Tilstedeværelse af trombocytter er ligeledes central for effekten af rFVIIa, og transfusion af TK skal påbegyndes forinden indgift af rFVIIa. Der findes ikke dokumentation for effekten eller sikkerheden ved kombineret behandling med rFVIIa og antifibrinolytika hos ikkehæmofili patienter, men tranexamsyre anvendes i kombination med rFVIIa til behandling af blødningstilstande ved hæmofili med inhibitorer. Vi anbefaler tranexamsyre i dosering 1 g givet intravenøst som bolus forud for indgift af den anden dosis af rFVIIa, såfremt dette bliver aktuelt.

### Behandling med rFVIIa kan overvejes ved ukontrollabel, livstruende blødning

Vi har valgt at definere ukontrollabel, livstruende blødning ved et transfusionsbehov på >1 blodkomponent pr. 10 kg kropsvægt pr. time ledsaget af truet hæmodynamik. rFVIIa-behandling kan overvejes, hvis transfusionsbehovet overskrider denne tærskel. Definitionen af ukontrollabel, livstruende blødning tager udgangspunkt i en dynamisk betragtning af den akutte, pågående blødningstilstand og er i overensstemmelse med internationale retningslinjer [8].

Koordination og udlevering af rFVIIa foregår i H:S Blodbank. rFVIIa udleveres som en »rFVIIa-pakke«. Denne består af rFVIIa i en mængde af 100 µg/kg patientvægt, to TK, 2 g fibrinogen, 1 g tranexamsyre, udstyr til hæmostasemonitorering og skema til kvalitetssikring.

Den optimale dosering af rFVIIa er fortsat uafklaret. Standarddosis ved hæmofili er 90-120 µg/kg, men højere doser op til 300 µg/kg prøves ved behandlingssvigt. Hos ikkehæmofili patienter er der anvendt doser på 30-300 µg/kg. Vores valg af rFVIIa-dosis på 100 µg/kg baseres på erfaringer fra hæmofili-behandlingen samt på resultater fra de foreliggende studier og har siden vist sig at være i overensstemmelse med retningslinjer fra både Israel [9] og Sverige [10]. Et andet doseringsregimen kan meget vel tænkes, og vi vil løbende revurdere vores anbefaling af dosis i henhold til resultater af fremtidige KKV. Vi anbefaler, at rFVIIa-dosis reduceres til 50 µg/kg ved tromboembolisk prædisponerende tilstande såsom akut myokardieinfarkt (AMI), iskæmisk apopleksi eller venøs tromboemboli inden for de seneste seks måneder, sepsis/dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), intrakranial blødning, dissemineret malignitet og hos patienter >70 år med type 2-diabetes.

Såfremt hæmostase udebliver, eller aktiv livstruende blødning recidiverer, fortsættes der med anden omgang af behandlingsalgoritmen, således at anden dosis af rFVIIa og tranexamsyre gives.

### Sikkerhed ved rFVIIa-behandling

Siden indregistrering af rFVIIa i 1996 er der frem til november 2002 givet >500.000 standarddoser a 90 µg/kg. Frem til juni 2002 var der på MEDLINE publiceret og til MedWatch, U.S. Food and Drug Administration [11] indberettet i alt 67 tromboemboliske komplikationer i forbindelse med rFVIIa-behandling til både hæmofili patienter og ikkehæmofili patienter. Bivirkningerne fordelte sig med 15 cerebrovaskulære komplikationer, 14 tilfælde af AMI, otte lungeembolier, fire tilfælde af DIC og 18 tilfælde af andre tromboemboliske komplikationer. I KKV af rFVIIa-behandling hos ikkehæmofili patienter er der ikke rapporteret om signifikant forskel i tromboemboliske komplikationer mellem rFVIIa- og placebo behandlede patienter. På denne baggrund finder vi det medicinsk forsvarligt at anvende rFVIIa til ikkehæmofili patienter med ukontrollabel, livstruende blødning, men behandling med rFVIIa bør altid bero på en individuel risikovurdering.

### Kvalitetssikring

Kvalitetskontrol med hæmostasemonitorering før og efter indgift af rFVIIa (B-hæmoglobin, B-trombocytter, P-APTT, P-KVF-I sk, P-INR, P-antitrombin, P-fibrin D-dimer, P-fibrinogen, P-plasminogen og trombelastografi), repetitiv behandlingsaudit med syv dages klinisk overvågning for tromboemboliske komplikationer og resultatopfølgning i klinisk database er etableret på Rigshospitalet. Indikation for anvendelse og dosering af rFVIIa bliver løbende revurderet.

### Konklusion

Behandling af livstruende blødninger består af kirurgisk intervention og/eller endovaskulær intervention. Samtidig balan-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ceret blodkomponentterapi i henhold til hyppig hæmostase-monitorering anbefales. Ved ukontrollable, livstruende blødninger lettes behandlingen af en behandlingsalgoritme, som optimerer muligheden for at opnå normal hæmostase og til lige er en forudsætning for optimal effekt af rFVIIa. rFVIIa kan overvejes ved ukontrollable, livstruende blødninger, der ikke responderer på konventionel behandling. Holdet af behandlende læger kan i disse tilfælde med fordel assisteres af transfusions- og hæmostaseeksperter. På Rigshospitalet er der etableret kvalitetskontrol af rFVIIa-behandling.

Vi anbefaler andre sygehuse at etablere samarbejde om retningslinjer for anvendelse af rFVIIa, således at den ikkeregerede anvendelse af rFVIIa bliver rationel og underlagt løbende opdatering og kvalitetskontrol.

Korrespondance: *Jakob Stensballe*, Anæstesi- og operationsklinikken 4231/TraumeCentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.  
E-mail: jakob.stensballe@rh.hosp.dk

Antaget: 21. marts 2005

Interessekonflikter: *Pär Ingemar Johansson* modtager forskningsmidler fra Novo Nordisk A/S til videnskabelige projekter inden for hæmostase og transfusionsmedicin. Øvrige forfattere: Ingen angivet.

Taksigelser: Tak til alle på H:S Rigshospitalet, der har hjulpet ved implementering af retningslinjerne.

En operationel, sammenfattende artikel, der beskriver Rationel blodkomponentterapi og anvendelse af rFVIIa ved livstruende blødninger på H:S Rigshospitalet kan downloades på <http://www.traumecenter.rh.dk/> marts 2005 eller <http://www.hs-blodbank.rh.dk/> marts 2005.

\*) Arbejdsgruppen:

Overlæge *Peter Arlien-Søborg*, overlæge *Bjarne Alsbjörn*, overlæge *Torben Callesen*, overlæge *Morten Dziegiel*, overlæge *Vagn Eskesen*, overlæge *Kurt Espersen*, overlæge *Henrik Grønberg*, afdelingslæge *Mette Hyllested*, overlæge *Niels Jacobsen*, overlæge *Jens Langhoff-Roos*, overlæge *Bo Larsen*, 1. reservelæge *Lars Bo*

*Nielsen*, klinikchef *Carsten Boe Pedersen*, overlæge *Allan Rasmussen*, afdelingslæge *Iben Rosenberg*, professor *Torben V. Schroeder*, professor *Daniel Steinbruchel*, overlæge *Annemarie B. Thomsen*, overlæge *Sixtus Thorsen* og overlæge *Karen-Lise Welling*.

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

## Litteratur

- Ghorashian S, Hunt BJ. "Off-license" use of recombinant activated factor VII. *Blood Rev* 2004;18:245-59.
- Dutton RP, McCunn M, Hyder M et al. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2004;57:709-19.
- Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2003;361:201-5.
- Lodge JP, Jonas S, Oussoultzoglou E et al. Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Anesthesiology* 2005;102:269-75.
- Planinsic RM, Testa G, Emre S et al. Safety and efficacy of single bolus dose of recombinant factor VIIa in patients undergoing orthotopic liver transplantation: a randomized multi-center study. *Hepatology* 2002;36:660A.
- The 6th World Congress on Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis. Munich, Germany, 2004. <http://www.trauma-shock-sepsis-congress-munich-2004.org/press.html/marts> 2005.
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777-85.
- Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth* 2000;85:487-91.
- Martinowitz U, Michaelson M. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J Thromb Haemost* 2005; DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01203.x.<http://www.journalth.com/showPage.php?template=Articolo&id=13491&masterPage=articleprepublications.html/marts> 2005.
- Karolinska Sjukhuset. Rekombinant koagulationsfaktor VIIa och dess nuvarande status som hemostatiskt medel vid kirurgi. [http://www.janusinfo.se/imcms/servlet/GetDoc?meta\\_id=5557/marts](http://www.janusinfo.se/imcms/servlet/GetDoc?meta_id=5557/marts) 2005.
- Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost* 2004;2:1700-8.

# Fibrinogensubstitution

## Anvendelse ved behandling af blødning, som skyldes fibrinogenmangel

Overlæge *Jørgen Ingerslev* & klinisk assistent *Benny Sørensen*

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus,  
Center for Hæmofili og Trombose, Klinisk Biokemisk afdeling

artikel har været at fremlægge litteraturens relativt få tilgængelige data om tilstande, hvor fibrinogentilførsel kan være påkrævet, og at beskrive strategi og muligheder for substitution i tilfælde af fibrinogenmangel med blødningsproblemer.

### Fibrinogen i plasma

Fibrinogen syntetiseres i hepatocytter. Plasmakoncentrationen er 6-13 µmol/l (≈2-4 g/l). Fibrinogen tilhører klassen af akutfaseproteiner, der opreguleres under den cytokinmedierede inflammatoriske respons. Fibrinogenmolekylet er opbygget af to identiske enheder, der hver er sammensat af tre polypeptidkæder (Aα, Bβ og γ), som er kodet af hvert sit gen

Dannelse af fibrin ved polymerisering af fibrinogenmolekyler under indvirkning af trombin (faktor IIa) udgør det finale procestrin i koagulationsprocessen. Mangelfuld hastighed i fibrindannelsen kan skyldes mangel på eller hæmning af en enkelt eller flere koagulationsfaktorer, men kan også være betinget af fibrinogenmangel i sig selv. Hensigten med denne status-