

## Guideline:

# Hæmostaseforstyrrelser hos gynækologiske patienter.

Forfattere: Helle V Clausen<sup>1</sup>, Jørn Dalsgård Nielsen<sup>2</sup>, Vibeke Ravn Skovlund<sup>3</sup>.

1: Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, H:S Hvidovre Hospital. 2: Trombosecentret, Klinisk Biokemisk Afdeling, KAS Gentofte. 3: Patologisk anatomisk institut, KAS Herlev

Korrespondance. Helle V. Clausen: hv.clausen@dadlnet.dk

Status: 1. udkast august 2004

Diskuteret på Hindgavl 2004

Korrigeret udkast august 2005

Endelig guideline:

## Inholdsfortegnelse:

1. Indledning
2. Medfødte hæmostasedefekter ved menoragi
3. Erhvervede hæmostasedefekter
4. Præoperativ undersøgelse af patienter med tegn på blødningstendens
5. Patienter i antitrombotisk behandling
6. Postoperativ blødning
7. Referencer
8. Appendix
  - A. Hæmostasescreening og evaluering af resultater
  - B. Behandling af akut blødning
  - C. Regulering af behandling med vitamin K-antagonister i forbindelse med kirurgi
  - D. Von Willebrand's sygdom

## 1. Indledning

Normal hæmostase beror på et fint balanceret samspil mellem reaktioner i blodkar, trombocytter, koagulationssystemet og fibrinolysesystemet. Patologiske tilstande kan derfor henføres til og klassificeres som betinget af abnormiteter i disse elementer. Hæmostaseforstyrrelser kan være medfødte eller erhvervede, begge former kan være kvalitative og/eller kvantitative defekter og ramme en eller flere komponenter. Medfødte defekter rammer oftest kun en enkelt faktor, erhvervede ofte flere.

De almindeligste årsager til undersøgelse for hæmostasedefekter hos gynækologiske patienter er:

- Menoragi
- Præoperativ undersøgelse af patienter med tegn på blødningstendens
- Patienter i antitrombotisk behandling
- Postoperativ blødning
- Sepsis og/eller dissemineret intravaskulær koagulation (DIC). Behandles i detaljer i andre guidelines.

I det følgende gives retningslinier for undersøgelse og behandling af gynækologiske patienter med kongenitte og erhvervede hæmostasedefekter. I appendix er von Willebrand's sygdom (vW sygdom) og andre udvalgte emner beskrevet mere detaljeret.

## 2. Medfødte hæmostasedefekter ved menoragi

### Resume af evidens

Ganske mange kvinder (17-37%) har medfødt koagulopati som årsag til menoragi (1, 2). (II)

Familiært optrædende blødningstilbøjelighed og menoragi med debut ved menarchen bør give særlig mistanke om arvelig koagulopati (2). (II)

I langt de fleste tilfælde drejer det sig om vW sygdom (1-3). (II)

Noget sjældnere skyldes blødningstendensen defekter i faktor VIII-genet på X-kromosomet (bærere af hæmofili A) og endnu sjældnere drejer det sig om defekter i andre koagulationsfaktorer (1). (II)

Årsagen til, at man først de senere år er blevet opmærksom på, at vW sygdom er en relativt hyppig årsag til menoragi, er dels at det ofte drejer sig om meget lette tilfælde af sygdommen, hvor menoragi kan være eneste symptom, og dels at diagnosen kan være vanskelig at stille, idet den er baseret på en samlet vurdering af forskellige analyser (4). (II)

Der foreligger ingen undersøgelser af prevalensen af fibromer hos vW-patienter, men ved selvrapportering fandtes ingen forskel i forekomsten af fibromer normale og vW-patienter (4). (III)

**Obstetrik:** Gravide med vW sygdom har en øget abortrisiko og også en øget risiko for blødningskomplikationer i forbindelse med abort eller partus (5-8). (II-III)

## Kliniske rekommandationer:

Mistanke om hæmostaseforstyrrelse fås bl.a. ved menoragi fra menarche, familiær disposition, hæmoragisk diatese, blødning >1000 ml ved fødsel. Udredes i henhold til nedenstående retningslinier (B-C)

Blodprøver i forbindelse med udredningen bør tages under menstruationen, hvor vW faktor når sit laveste niveau i cyklus (3). (C)

Screening for vW sygdom bør foretages før start på hormonbehandling, da p-piller kan maskere diagnosen (9) (D)

VW sygdom og en række andre hæmostasedefekter kan maskeres af graviditet og infektion, hvilket bør tages i betragtning ved hæmostasescreening (A-B)

Menstruationsblødningen kan reduceres med det fibrinolysehæmmende middel tranexamsyre (Cyklokapron<sup>®</sup>), der gives i forbindelse med menstruationen i en dosis på 2 gram fordelt på 1-2 daglige doser (10). (A)

P-piller og gestagenspiral kan anvendes til kvinder med vW sygdom, og har effekt hos ca 40-80 % (5). (B-C)

Nasal desmopressinspray (Octostim<sup>®</sup>) er effektiv ved let vW sygdom og hos bærere af hæmofili A, men kan have bivirkninger i form af kvalme, abdominalsmerter og ødemtendens. Behandlingen er kontraindiceret ved type 2B vW sygdom (11, 12). (A-B)

Hos patienter med svær vW's sygdom medfører desmopressin kun ubetydelig stigning i vW-faktor. Hvis ovennævnte behandlingsmetoder har utilstrækkelig effekt på menoragien, henvises patienten til nærmeste hæmofiliambulatorium med henblik på behandling med faktorkoncentrat (3). (A-B)

Behandling med Octostim<sup>®</sup> er specialist behandling og kvinder med vW's sygdom og andre hæmofilier bør behandles i samarbejde med hæmofili eksperter og eller hæmatologer (√)

Yderligere oplysninger om vW sygdom findes i appendix D.

## **Retningslinier for udredning ved mistanke om hæmostasedefekter ved menoragi**

### **Anamnese**

- Dispositioner
  - Spørg om familiær blødningstendens generelt og specielt menoragi hos kvindelige slægtninge. Er diagnosen hos slægtninge med blødningstendens kendt?
- Varighed af menoragi
  - Siden menarchen? Sekundær til anden sygdom? Sekundær til antitrombotisk behandling eller anden behandling?

- Andre tegn på hæmoragisk diatese
  - Tendens til "blå mærker"? Andre relevante hudforandringer (petekkier, teleangiectasier, hæmangiomer), Blødning ved tandbørstning? Epistaxis? Blødning efter operationer, fødsler eller aborter? Hvornår er eventuel blødningstendens først observeret?
- Menoragiens sværhedsgrad
  - Kvantitering ved PBAC eller på anden vis? Anæmitendens? Jernbehandling? Blodtransfusion?

### Observationer

- Inspektion af hud og slimhinder for tegn på blødningstendens

### Blodanalyser

- Standard analyseprogram
  - Hæmoglobin (kan være nedsat ved svær menoragi)
  - Blodtype (Blodtype 0 har typisk lavere von Willebrand faktor aktivitet)
  - Trombocytter (Trombocytopeni kan være årsag til menoragi)
  - INR (forhøjet værdi ved fx leversygdom og AK-behandling; kan være årsag menoragi)
  - APTT (forlænget ved forskellige koagulopati; kan være årsag til menoragi)
- Supplerende analyser ved mistanke om arvelig hæmostasedefekt, fx von Willebrand's sygdom, eller trombocytopeni
  - von Willebrand faktor aktivitet (nedsat ved von Willebrand's sygdom)
  - Kapillærblødningstid (Forlænget ved trombocytopenier og ofte ved von Willebrand's sygdom)
  - Faktor VIII (Nedsat hos bærere af hæmofili A og ofte nedsat ved von Willebrand's sygdom)
  - CRP (forhøjet værdi kan kamuflere von Willebrand's sygdom)
- Ved mistanke om von Willebrand's sygdom bør blodprøver tages under menstruation, hvor von Willebrand faktor aktiviteten er lavest, og i god afstand af infektioner, hormonbehandling og graviditet, som kan føre til stigning i von Willebrand faktor aktiviteten.

### Karakterisering af hæmostasedefekt

- Hvis undersøgelsesprogrammet giver mistanke om medfødt hæmostasedefekt, eller hvis tolkningen af analyseresultaterne er problematisk, henvises patienten til det lokale koagulationslaboratorium.

## Screening for arvelige koagulationsdefekter

### Blodprøver ved mistanke om von Willebrand's sygdom

Analyse	Kommentar
Von Willebrand faktor aktivitet (Ristocetin-kofaktor aktivitet)	Nedsat ved vW sygdom
Von Willebrand faktor antigen	Nedsat ved type 1 og 3
Kapillærblødningstid	Er typisk moderat til stærkt forlænget
Koagulationsfaktor VIII	Let til moderat nedsat
Aktiveret partiel tromboplastintid (APTT)	Er forlænget, hvis koagulationsfaktor VIII er <50%
Koagulationsfaktorer (II+VII+X) [eller INR]	Normal, med mindre der foreligger andre defekter
Blodtype	vW-faktor er lavere ved blodtype 0 end ved A, B og AB
C-reaktivt protein (CRP)	VW-faktor stiger ved stigende CRP (akut-fase protein)

Vedr. endelig klassifikation af vW sygdom: se appendix D.

### Supplerende analyser ved mistanke om anden medfødt koagulopati

Mistanke om hæmofili A-bærer: Koagulationsfaktor VIII-aktivitet

Mistanke om hæmofili B-bærer: Koagulationsfaktor IX-aktivitet

Mistanke om faktor VII-mangel: Koagulationsfaktor VII-aktivitet

Mistanke om faktor XI-mangel: Koagulationsfaktor XI-aktivitet

### 3. Erhvervede hæmostasedefekter

#### Resume af evidens

Erhvervede hæmostasedefekter hos gynækologiske patienter optræder hyppigt i forbindelse med leversygdom, uræmi og autoimmune lidelser eller som følge af antitrombotisk behandling. Hyppigst er medikamentelt inducerede defekter (13). (IV)

Erhvervede hæmostasedefekter kan skyldes:

- Medikamentelt induceret defekt (hyppigste årsag)
  - Hepariner og pentasakkarider
  - Vitamin K-antagonister
  - Andre antikoagulantia
  - Trombocythæmmende midler
  - Fibrinolytika
  - Dextraner
  - Beta-lactam antibiotika kan i høje doser forårsage trombocyttdysfunktion
- Trombocytopeni
- Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC)
- Malabsorption, galdevejslidelse (mangel på vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer)
- Svær leverlidelse (nedsat syntese af en række koagulationsfaktorer, evt. trombocytopeni)
- Svær uræmi (trombocyttdysfunktion)
- Cirkulerende antikoagulans (antistof mod koagulationsfaktor eller vW-faktor)
- Primær amyloidose (binding af koagulationsfaktorer til amyloid)

#### Kliniske rekommandationer:

Patienter med betydende blødning uden oplagt kirurgisk årsag screenes efter nedenstående retningslinier.

Det er vigtigt at få taget blodprøver til hæmostasescreening før behandling med blodprodukter og andre hæmostaseregulerende midler påbegyndes, da behandlingen kan sløre eventuelle hæmostasedefekter. (C)

Blodprøve til bestemmelse af trombocytaltal tages i hæmatologiglas indeholdende EDTA, mens de øvrige prøver tages i glas indeholdende 1:10 volumen 3,2% citrat. (✓)

Udredning af udløsende årsag og gennemførelse af behandling bør ske i samarbejde med koagulationsafdeling (C). Se i øvrigt appendix.

#### Retningslinier for screening for hæmostasedefekter.

Hæmostasescreeningen vil afsløre de almindeligste årsager til hæmostaseforstyrrelser og vil endvidere kunne medvirke til at understøtte eller afkræfte mistanke om sjældnere årsager, herunder medfødte koagulopatier (13-15). Patienter, som tidligere har fået påvist medfødt koagulopati (hæmofilisygdom), er i de fleste tilfælde bekendt med diagnosen og

tilknyttet et af de danske hæmofilcentre (Rigshospitalet eller Skejby Sygehus). Hvis anamnese og hæmostasescreening giver mistanke om medfødt eller erhvervet koagulopati, henvises patienten til videre udredning ved et af hæmofilcentrene eller nærmeste koagulationslaboratorium med henblik på undersøgelse af specifikke hæmostaseparametre.

Se appendix A for yderligere information.

**Screeningen omfatter typisk nogle eller alle af følgende parametre:**

Analyse	Kommentar
Trombocytter	Til påvisning af trombocytopeni og trombocytæmi
Kapillærblødningstid	Forlænget ved trombocytdefekter og typisk også ved vW sygdom
Aktiveret partiel tromboplastintid (APTT)	Forlænget ved defekter i (eller antistoffer mod) koagulationsfaktorer, bortset fra faktor VII. Forlænget under behandling med ufraktioneret heparin og vitamin K-antagonister
Koagulationsfaktorer (II+VII+X) [eller INR]	INR er forhøjet under behandling med vitamin K-antagonister og ved defekter i (eller antistoffer mod) de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer II, VII og X
Fibrinogen	Kan være stærkt nedsat ved DIC og ved hyperfibrinolyse, fx i forbindelse med placentaløsning. Primær fibrinogendefekt ses meget sjældent
Fibrinfragment D-dimer	Kan medvirke til blødningstendens ved svært forhøjede værdier, fx i forbindelse med placentaløsning og DIC

Analyseresultaterne anvendes diagnostisk og til at vejlede ved valg af behandling. Prøverne gentages i det omfang, det findes relevant at kontrollere det biologiske respons på eventuel behandling. Evaluering af analyseresultaterne: Se appendix.

## **4. Præoperativ undersøgelse af patienter med tegn på blødningstendens**

### Resumen af evidens

Anamnesen er vigtig, da man ofte får en sikrere vurdering af blødningstendensen ved omhyggelig udspørgen af patienten, end man kan få ved alene at se på blodprøvesvarene (13, 16). Dette gælder bl. a. patienter med trombocyttdysfunktion og lettere vW's sygdom, hvor hæmostasescreeningen kan være normal. (IV)

Screeninganalyserne er endvidere uegnede til at vurdere betydningen af behandling med lavmolekylære hepariner og pentasakkarider for blødningstendens, da disse farmaka kun medfører ringe stigning i APTT og ingen ændring af INR. (IV)

I appendix A og B findes yderligere oplysninger.

### Kliniske rekommandationer

Kvinder der mistænkes for øget blødningstendens bør screenes præoperativt som anført under "Erhvervede hæmostasedefekter".

Koagulationsafdeling bør kontaktes inden planlagt operation, hvis hæmostasescreeningen viser væsentlige uforklarede ændringer, eller hvis der er væsentlige, uforklarede anamnestiske holdepunkter for blødningstendens (D).

## **5. Patienter i antitrombotisk behandling.**

### Resume af evidens

I Danmark er omkring 50.000 mennesker i AK-behandling. Fælles for disse mennesker er, at de har en væsentlig risiko for tromboembolisk sygdom, og i forbindelse med operative indgreb har de øget risiko for både tromboemboliske og hæmoragiske komplikationer. (I) Ved perioperativ regulering af AK-behandling er det vigtigt at kende patientens trombose-risiko, da denne er afgørende for valg af reguleringsmetode og for stillingtagen til, om operationen bør udsættes eller helt aflyses (17-20). (II)

### Kliniske rekommandationer

Traditionelt anbefales det, at INR præoperativt ikke overstiger 2,0, men der findes ingen solide undersøgelser, som dokumenterer, at denne mere restriktive holdning giver færre komplikationer. Det anbefales, at INR præoperativt ikke overstiger 2,0 (C)

Ved perioperativ regulering af AK-behandling er det vigtigt at kende patientens trombose-risiko (Appendix C) (B-C).

På grund af risikoen for spinalt epiduralt hæmatom bør spinal og epidural analgesi kun anvendes til patienter, som har  $INR \leq 1,5$ , og som ikke får lav molekylær heparin (LMH) i terapeutisk dosering. (B-C)

Anlæggelse af spinal/epidural kateter kan ske umiddelbart før eller efter subkutan injektion af en lav profylaksedosis af (LMH). (C)

Fjernelse af kateteret bør ske 12-22 timer efter den seneste LMH-injektion (C)

Der henvises til appendix C for yderligere information.

## 6. Postoperativ blødning

### Statements

Postoperativ blødning kan skyldes dysfunktion af hæmostasemekanismerne eller have kirurgisk årsag. Normal hæmostasescreening omfattende trombocytal, APTT, INR og fibrinogen sandsynliggør, at det drejer sig om en kirurgisk blødning, men udelukker ikke alle hæmostasedefekter. (I)

Trombocyttdysfunktion, lettere vW's sygdom og antitrombotisk behandling med acetylsalicylsyre, pentasakkarider og syntetiske trombinhæmmere påvirker ikke – eller kun i ringe grad – de nævnte hæmostaseparametre, men øger risikoen for postoperativ blødning. (I)

### Rekommandationer

Ved postoperativ blødning kan almindelig hæmostasescreening (som beskrevet under "Erhvervede hæmostasedefekter") anvendes vejledende til at skelne kirurgisk blødning fra hæmostasedysfunktion, men normale resultater udelukker ikke trombocyttdysfunktion og visse medikamentelt inducerede koagulationsforstyrrelser. (A-B)

Hvis hæmostasescreeningen ikke er normal, følges de i appendix A og B beskrevne retningslinier for undersøgelse og behandling. Hvis blødning ikke kan bringes i ro ved substitution med friskfrosset plasma, evt. suppleret med trombocytpool, og kirurgisk blødning kan udelukkes, konfereres patienten med en koagulationsekspert med henblik på supplerende undersøgelse og behandling, herunder stillingtagen til brug af rekombinant faktor VIIa (21). (A)

Se appendix B

## 7. Referencer

1. Kadir RA, Economides DL, Sabinb C et al. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998;351:485-89.
2. Edlund M, Blombäck M, von Schoultz B et al. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders. *American Journal of Hematology* 1996;53:234-38.
3. Shankar M, Lee CA, Sabin CA et al. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2004;111:1-7.
4. Dilley A, Drews C, Miller C et al. von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia. *Obstet Gynecol.* 2001;97:630-6.
5. Foster PA. The Reproductive Health of Women with von Willebrand's disease unresponsive to DDAVP: Results of an International Survey. *Thrombosis and haemostasis* 1995;74:784-90.
6. Kadir RA, Lee CA, Sabin CA. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *BJOG* 1998;105:314-21.
7. Koides PA, Phatek PD, Burkat P et al. Gynaecological and Obstetrical morbidity in Women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia* 2000;6:643-8.
8. Scharrer, I. Women with von Willebrand disease. *Haemostaseologie* 2004;24:44-49.
9. ACOG Committee Opinion: von Willebrand's disease in Gynecologic Practice. *Gynecol Obstet* 2002;76:336-7.
10. Edlund M, Anderson K, Rybo G et al. Reduction of menstrual blood loss in women suffering from idiopathic menorrhagia with a novel antifibrinolytic drug (Kabi 2161). *BJOG* 1995;11:913-7.
11. Lessinger C, Becton D, Cornell Jr C, Cox GJ. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate®) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *J. Haemophilia* 2001;7:258-66.
12. Edlund M, Blombäck M, Fried G. Desmopressin in the treatment of menorrhagia in women with no common coagulation factor deficiency but with prolonged bleeding time. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:225-31.

13. Goodnight SH, Hathaway WE. Disorders of Hemostasis & Thrombosis: A Clinical Guide. McGraw-Hill Professional. 2. udgave, 2000.
14. Veyradier A, Jenkins CSP, Fressinaud E, Meyer D. Acquired von Willebrand syndrome: from pathophysiology to management. *Thromb Haemost* 2000;84:175-82.
15. Lusher JM. Screening and diagnosis of Coagulation disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:778-83.
16. Blombäck M, Johansson G, Johnsson H et al. Surgery in patients with von Willebrand's disease. *Br J Surg* 1989;76:398-400.
17. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Brit J Haematol* 2003;123:676-82.
18. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res* 2003;108:3-13.
19. Wentzien TH, O'Reilly RA, Kearns PJ. Prospective evaluation of anticoagulant reversal with oral vitamin K1 while continuing warfarin therapy unchanged. *Chest* 1998;114:1546-50.
20. Marietta M, Bertesi M, Simoni L et al. A simple and safe nomogram for the management of oral anticoagulation prior to minor surgery. *Clin Lab Haem* 2003;25:127-130.
21. White B, O'Connor H, Smith OP. Successful use of recombinant VIIa (Novoseven®) and endometrial ablation in a patient with intractable menorrhagia secondary to FVII deficiency. *Blood Coagul Fibrin* 2000;11:155-7.

## 8. Appendix

- A. Hæmostasescreening og evaluering af resultater
- B. Behandling af akut blødning
- C. Regulering af behandling med vitamin K-antagonister i forbindelse med kirurgi
- D. von Willebrand's sygdom

### A. Hæmostasescreening og evaluering af resultater

Der udtages blodprøver til basal hæmostasescreening før behandling med hæmostaseøgende midler påbegyndes. Screeningen omfatter typisk nogle eller alle af følgende analyser: trombocytal, APTT, INR, fibrinogen og fibrinfragment-D-dimér.

#### **Evaluering af analyseresultater**

- Svære forstyrrelser med påvirkning af samtlige parametre skyldes sædvanligvis enten fejl, fortynding eller forbrug. Resultatet kan være en fejl på grund af koageldannelse i blodprøveglasset. Fortynding ses hos multitransfunderede og efter ekstrakorporal cirkulation. Ukompenseret højt forbrug af hæmostasekomponenter ses ved dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), herunder svær sepsis. Ved DIC vil der typisk være væsentlig forhøjelse af D-dimér og tegn på multiorgansvigt.
- Isoleret forlængelse af APTT skyldes i reglen heparinbehandling, men kan også skyldes mangel på eller antistofdannelse mod én eller flere af koagulationsfaktorerne i det interne koagulationssystem. Antistofdannelse ses sjældent, men kan være årsag til meget vanskeligt traktable blødninger. Ses fortrinsvis ved autoimmun sygdom, cancer og graviditet. Ved mistanke om koagulationsantistoffer udføres inhibitortest. Hvis APTT er mere end 1,5 gange forlænget, bør der gives relevant substitutionsbehandling forud for elektiv kirurgi. Det skal bemærkes, at lavmolekylære hepariner og pentasaccharider (anvendes traditionelt ikke i gynækologien) kun medfører beskedne forlængelse af APTT. Ved behandling med høje doser af disse farmaka kan plasma-antifaktor Xa aktiviteten anvendes til kvantitering af blødningsrisikoen.
- Forhøjet INR og APTT ses under behandling med vitamin K-antagonister. Det samme ses ved leverdysfunktion, hvor der endvidere kan være nedsat antitrombin og eventuelt trombocytopeni. Klinisk øget blødningstendens ses ved INR > 1,5, og blødningstendensen stiger herefter eksponentielt med stigende INR. Nogle operationer kan foretages ved INR omkring 2,0, men ved større operationer og ved indgreb, som erfaringsmæssigt hyppigt medfører postoperativ blødning, anbefales det, at INR holdes  $\leq 1,5$ .
- Nedsat fibrinogen og forhøjet D-dimér er tegn på høj fibrinolyseaktivitet, som kan skyldes fibrinolysebehandling, større traume eller kirurgi inden for de seneste timer, placentaløsning eller en plasminogenaktivatorproducerende tumor.
- Isoleret trombocytopeni kan have talrige årsager. I den akutte fase er det vigtigt at få afklaret, om penien er induceret af heparin eller anden medicin, som da straks bør seponeres, samt om penien skyldes øget trombocyttaggregation (ses ved DIC og trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)), hvor trombocyttransfusion helst skal undgås.

Ovenfor er nævnt de almindeligste årsager til hæmostaseforstyrrelser. Til de sjældne årsager hører de medfødte koagulopatier. Her er patienterne i langt de fleste tilfælde er bekendt med diagnosen og tilknyttet et af de danske hæmofilcentre (Rigshospitalet eller Skejby Sygehus). Andre sjældne årsager til blødningstendens kan findes i speciallitteraturen, herunder fx oplysninger om patienter med:

#### **Øget blødningstendens trods normal hæmostasescreening**

- Trombocytopenier (Glanzmann, Bernard-Soulier, mv) giver hud- og slimhindeblødninger i form af petekier og ekkymoser. Vi har ingen gode rutineanalyser til påvisning af trombocyttdysfunktion ved normalt trombocytal. Kapillærblødningstiden vil typisk være forlænget, men analysen indgår sjældent i screeningsprogrammer, da den er tidsrøvende for laboratoriet, og da den i de fleste tilfælde ikke har nogen terapeutisk værdi. Hvis der er normalt trombocytal, og de kliniske symptomer tyder på trombocytopeni, kan forlænget kapillærblødningstid dog bruges til akut at underbygge mistanken om trombocytopeni, indtil man med mere specifikke undersøgelser senere kan fastslå arten af trombocytopeni.

- Ved lette tilfælde af von Willebrand's sygdom er hæmostasescreeningen normal, men kapillærblødningstiden vil være forlænget. I middelsvære og svære tilfælde er APTT forlænget på grund af nedsat faktor VIII.
- Vaskulære sygdomme som angiodysplasi og hereditær teleangiektasi kan være ledsaget af blødningstendens. Diagnosen stilles ved objektiv undersøgelse og billeddiagnostiske metoder.
- Ekstravaskulære sygdomme som Marfan's syndrom, skørbug og primær amyloidose kan forårsage blødningstendens på grund af mangelfuld ekstravaskulær aktivering af hæmostasesystemet eller inaktivering af koagulationsfaktorer.
- Faktor XIII-mangel afsløres ikke ved hæmostasescreeningen, men er ekstremt sjælden (1 per 3 mio). Man kan screene for faktor XIII-mangel ved at undersøge om koaguleret blod fra patienten er opløseligt i 5M urinstof.

### Forslag til diagnoser efter simpel hæmostasescreening

Tr.tal	Fgn	APTT	INR	DIAGNOSEFORSLAG
▼	N	N	N	Trombocytopeni (fx ITP, TTP)
▼	▼	N - ▲	N	Trombocytopeni+hyperfibrinolyse (fx placentaløsning, M2-leukæmi)
▼	▼	N - ▲	▲	Dissemineret intravaskulær koagulation
N	▼	N - ▲	N	Hyperfibrinolyse, lavt fibrinogen eller dysfibrinogenæmi
N	N	▲	N	Heparinbehandling. Mangel på/Antistof mod FXII, XI, IX, VIII, V. Von Willebrands (vW) sygdom. Lupusinhibitor
N	N	▲	▲	Oral AK-behandling. Mangel på/Antistof mod FX, II. Lupusinhibitor
N	N	N	▲	Oral AK-behandling. Mangel på/Antistof mod FVII
N	N	N	N	"Kirurgisk blødning". Trombocytopeni. FXIII-mangel. Mild vW. C-vitaminmangel. Angiodysplasi. Visse bindevævssygdomme

N = normal      ▼ = nedsat      ▲ = øget  
 national Normaliseret (protrombintids)Ratio.

### Kommentarer til skemaet

Ved dissemineret intravaskulær koagulation vil INR typisk være forlænget, men *kan* dog være normal. Ved oral AK-behandling vil APTT sædvanligvis være forlænget, men APTT-reagenser kan have ret forskellig følsomhed for de acarboxy-faktorer, som dannes ved behandling med vitamin K-antagonister. Lupusinhibitorer medfører ofte forlænget APTT og kun sjældent forhøjet INR. Mild von Willebrand's sygdom giver forlænget kapillærblødningstid, men APTT er normal, da FVIII kun er let nedsat. Ved sværere tilfælde med lav FVIII er APTT forlænget.

## B. Behandling af akut blødning

### Retningslinier for initial behandling af større, akutte blødninger

#### 1. Blødningsskilden identificeres, og blødningen søges bragt til ophør.

#### 2. Vurdering af kredsløbspåvirkning:

- **Normalt blodtryk og ingen andre tegn på kredsløbspåvirkning**  
Giv krystalloider eller kolloider. Ved lav Hb (se nedenfor) suppleres med SAG-M blod.
- **Lavt blodtryk som tegn på kredsløbspåvirkning**  
Ses typisk ved tab af 25-40 % af blodvolumen, svarende til 7-8 % af legemsvægten. Behandles primært med krystalloider svarende til ca. 4 gange mistænkt tab. Suppleres med kolloider og med SAG-M blod så snart dette kan skaffes.
- **Kritisk lavt eller umåleligt blodtryk**  
Med anvendelse af trykpose gives initialt krystalloider og kolloider. Klinisk immunologisk afdeling kontaktes straks, og SAG-M blod gives så hurtigt som muligt. Hvis der ikke foreligger type eller BAS-test/forlig transfunderes umiddelbart med SAG-M blod af typen 0 RhD neg.

#### 3. Erstatning af erythrocyttab

- Hb < 4,5 mmol/l: Altid transfusion, medmindre der foreligger kontraindikationer.

- Hb > 5,5 mmol/l: Transfusion sjældent indiceret.
- Hb mellem 4,5 og 5,5 mmol/l: Transfusion overvejes. Bør fx gives, hvis patienten har iskæmisk hjertesygdom.

#### 4. Erstatning af plasmatab

- Ved blodtab på > 100 % af blodvolumen og fortsat pågående blødning gives friskfrosset plasma (FFP) efter nedenfor anførte retningslinier.

#### 5. Erstatning af trombocyttab

- Ved blodtab på > 150 % af af blodvolumen eller ved trombocytal <  $50 \times 10^9/l$  gives 1 portion trombocyt pool pr. 30-40 kg legemsvægt. Derefter suppleres med trombocyt pool vejledt af trombocytal som anført nedenfor.

### Metoder til opnåelse af hæmostase

Ved blødninger, som ikke ophører efter kompression af de(t) blødende kar, kan anvendes et eller flere af nedenfor anførte hæmostasemidler:

#### Oversigt over hæmostasemidler

##### 1. Midler til topisk anvendelse

- Gelatinesvamp (Spongostan<sup>®</sup>)
- Kollagenprodukter (Avetine<sup>®</sup>)
- Oxycellulosegaze (Surgicel<sup>®</sup>)
- Adrenalongaze (Stryphnon<sup>®</sup>)
- Vævsklæber (Tisseel<sup>®</sup>)

##### 2. Kirurgisk hæmostase

##### 3. Transfusion af blodkomponenter

- Friskfrosset plasma (FFP)
- Trombocyt pool
- Fibrinogenkoncentrat
- Andre faktorkoncentrater
  - Faktor VIII (Haemate<sup>®</sup>)
  - Faktor IX (Immunine<sup>®</sup>)
  - Delvist aktiverede faktorer (FEIBA<sup>®</sup>)

##### 4. Farmakologiske hæmostasemidler

- Fibrinolysehæmmende midler
  - Aprotinin (Trasylol<sup>®</sup>)
  - Tranexamsyre (Cyklokapron<sup>®</sup>)
- Protaminsulfat
- Vitamin K (Konakion<sup>®</sup>, Menadion)
- Desmopressin (Octostim<sup>®</sup>)

##### 5. Genteknologisk fremstillede plasmaprodukter

- Rekombinant humant faktor VIII (Recombinate<sup>®</sup>, ReFacto<sup>®</sup>)
- Rekombinant humant faktor IX (BeneFix<sup>®</sup>)
- Rekombinant humant aktiveret faktor VIIa (NovoSeven<sup>®</sup>)

### Anvendelse af hæmostasemidler

#### Lokale hæmostasemidler

Indikation:

Overfladeblødning, primært hos patienter med normalt hæmostasesystem. Blødning fra flere foci tyder på hæmostasedefekt. Midlerne kan eventuelt anvendes som supplement til systemiske hæmostasemidler.

Behandlingsmål: Lokal hæmostaseaktivering.  
Administration: Appliceres på de blødende flader, gerne med let kompression mod sårfladen.

### **Kirurgisk hæmostase**

Indikation: Blødning fra større kar, fx efter traume eller operativt indgreb. Ved kraftig postoperativ blødning, hvor der ikke findes tegn på generel blødningstendens, og hvor hæmostasescreening er forenelig med almindelig postoperativ status, må man have mistanke om "kirurgisk blødning".

Cave: Blødning fra flere foci tyder på hæmostasedefekt.

Behandlingsmål: Lukning af blødende kar.

Peroperativ blødning: Hvis der ved (re)operation findes diffus blødning i operationsfeltet, skal der foretages akut screening for hæmostasedefekter.

### **Friskfrosset plasma (FFP)**

Indikationer: Mangel på koagulationsfaktorer.

Cave: Overfyldning → lungeødem ved store doser  
Risiko for transfusionsreaktion  
Risiko for overførsel af blodbårne sygdomme  
Risiko for mikrotrombotisk organskade ved DIC

Behandlingsmål: Substitution af koagulationsfaktorer. Blødning på grund af koagulopati er usandsynlig, når alle koagulationsfaktorer  $\geq 0,4$  IE/ml ( $\geq 40\%$ ).

Administration: Leveres i portioner af ca. 300 ml. Infusion af 5 ml/kg vil medføre en stigning i alle koagulationsfaktorerne på ca 0,1 IE/ml (~10%) forudsat, at der ikke samtidig sker et tab af koagulationsfaktorer. Typisk gives 10-15 ml/kg. Infusionen kan gentages, hvis behandlingsmålet ikke er nået, og hvis patienten ikke frembyder tegn på overloading eller andre behandlingskomplikationer.

Halveringstid: Koagulationsfaktorerne har forskellige halveringstider:  
Faktor I (fibrinogen): 72 timer  
Faktor II (protrombin): 72 timer  
Faktor V: 36 timer  
Faktor VII: 5 timer  
Faktor VIII: 12 timer  
Faktor IX: 20 timer  
Faktor X: 40 timer  
Faktor XI: 52 timer  
Faktor XIII: 2 uger

### **Trombocytpool**

Indikationer: (Middel)svær trombocytopeni/-pati

Cave: Risiko for transfusionsreaktion  
Risiko for immunisering og faldende effekt af senere transfusioner  
Risiko for overførsel af blodbårne sygdomme  
Risiko for mikrotrombotisk organskade ved DIC og TTP

Behandlingsmål: Med normalt fungerende trombocytter vil et trombocytaltal på  $\geq 20 \times 10^9/l$  i reglen være tilstrækkeligt til at opnå hæmostase, men ved vedvarende blødning må man stile efter at bringe trombocytallet op på  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

Administration: En pose trombocytpool fremstilles af 4 portioner donortrombocytter. Infusion af en pose trombocytpool forventes hos patienter uden trombocytantistoffer at medføre en stigning i trombocytallet på ca.  $10 \times 10^9/l$ , men multitransfunderede patienter kan have så høj antistoffiter, at trombocytterne elimineres næsten lige så hurtigt som de infunderes.

Halveringstid: Minutter til ca. 5 dage, afhængigt af tilstedeværende antistoffer.

### **Fibrinogenkoncentrat**

Indikationer:	Fibrinogenmangel på grund af nedsat syntese eller øget nedbrydning.
Cave:	Risiko for overførsel af blodbårne sygdomme Risiko for mikrotrombotisk organskade ved DIC
Udlevering:	Ikke markedsført i Danmark. Koagulationslaboratoriet, KAS Gentofte, har Lægemiddelstyrelsens tilladelse til at anvende fibrinogenkoncentratet Haemocomplettan HS fra Aventis
Behandlingsmål:	Stigning i fibrinogenkoncentrationen til 3 µmol/l, hvilket er tilstrækkeligt til normal hæmostase.
Administration:	Hvis fibrinogenkoncentrationen kun ligger lidt under 3 µmol/l, gives FFP. Fibrinogenkoncentrat anvendes kun ved mere udtalt fibrinogenmangel. Infusion af 2 gram Haemocomplettan HS kan forventes at medføre en stigning i plasmafibrinogenkoncentrationen på 1-2 µmol/l.
Halveringstid:	Ca. 3 døgn ved normal fibrinogenelimination.

### **Andre faktorkoncentrater**

Indikationer:	Hæmofili og von Willebrand's sygdom.
Cave:	Risiko for overførsel af blodbårne sygdomme
Behandlingsmål:	Forebyggelse og behandling af blødning ved hæmofili og vW-sygdom.
Administration:	Behandlingen er en specialistopgave. Bør udføres i eller konfereres med hæmofili-centrene på H:S Rigshospitalet eller Skejby Sygehus. Ved større blødninger bør koncentrationen af den manglende faktor hurtigst muligt bringes op på mindst 50% (0,50 IE/ml) af normal koncentration. Ved mindre blødninger er et niveau på 30-40% tilstrækkeligt. Når blødningen er standset holdes koncentrationen på ca. 20%, indtil såret er helet (1-2 uger). I forbindelse med kirurgiske indgreb skal faktorniveauet bringes op på mellem 40 og 100%, idet der vælges niveau afhængig af indgrebets art. Fra 2.-7. dag holdes niveauet på 20-40%, og derefter på ca. 20%, indtil fuldstændig sårheling. Hos hæmofili-patienter, der har dannet antistof mod den manglende faktor, kan faktor VIII og IX præparaterne være uden hæmostatisk virkning. Til disse patienter anvendes Feiba <sup>®</sup> eller NovoSeven <sup>®</sup> som hæmostasemiddel. Hvis der ikke er antistoffer til stede, kan der ved infusion af 1 IE faktor VIII/kg legemsvægt forventes en stigning i plasmakoncentrationen af faktor VIII på 0,02 IE/ml. Ved infusion af 1 IE Faktor IX/kg legemsvægt forventes en stigning på 0,01 IE/ml.

### **Fibrinolysehæmmere**

Indikationer:	Blødning, hvor høj fibrinolyseaktivitet kan antages at spille en rolle for blødningstendensen, d.v.s. ved vaginal blødning i forbindelse med placentarløsning, hos patienter med plasminogenaktivatorproducerende tumorer, og ved alvorlig blødning umiddelbart efter større traume eller kirurgisk indgreb.
Cave:	Risiko for mikrotrombotisk organskade ved DIC og TTP. Risiko for ureterobstruktion ved behandling af blødning i øvre urinveje Risiko for cerebralt infarkt + ødem ved behandling af subarachnoidalblødning.
Behandlingsmål:	Elimination af øget fibrinolyseaktivitet.
Lægemidler:	<i>Tranexamsyre (Cyklokapron<sup>®</sup>)</i> hæmmer kompetitivt binding af plasminogen og plasmin til fibrin. <i>Aprotinin (Trasylo<sup>®</sup>)</i> er en serinproteasehæmmer, som primært hæmmer plasmin, mens koagulationsfaktorerne påvirkes i mindre grad.
Administration:	Inj. tranexamsyre (Cyklokapron <sup>®</sup> ) 1 g i.v.; kan gentages hver 4.-6. time, eller inj. aprotinin (Trasylo <sup>®</sup> ) 0,5 – 2 mio KIE langsomt i.v. Ved blødning i forbindelse med lokal høj fibrinolyseaktivitet kan man med fordel anvende Cyklokapron som topisk behandling, fx mundskylning ved mundblødning, som spray før næsetamponade etc. Behandling med FFP eller fibrinogenkoncentrat vil ofte være indiceret, men bør først gives, efter at den fibrinolysehæmmende behandling er

indledt. Oftest anvendes Cyklokapron, som er billigst, og som også kan administreres peroralt. Ved mistanke om DIC foretrækkes Trasylol, som både reducerer fibrinolyse- og koagulationsaktiviteten.

Halveringstid: Tranexamsyre (Cyklokapron<sup>®</sup>): 90 minutter.  
Aprotinin (Trasylol<sup>®</sup>): 45 minutter.

### **Protaminsulfat**

Indikationer: Antidot til heparin, fx efter hjertekirurgi eller accidentiel heparinoverdosering. Protaminsulfat neutraliserer kun den trombinhæmmende virkning af heparin, ikke den anti-Xa hæmmende virkning. Protaminsulfat har derfor begrænset effekt på blødning, der skyldes overdosering med lavmolekylære hepariner, og ingen effekt på pentasaccharid-induceret blødning, idet pentasaccharider alene har anti-Xa hæmmende virkning.

Cave: Hurtig i.v. injektion giver blodtryksfald  
Overdosering medfører blødningstendens

Behandlingsmål: Neutralisering af heparin, så APTT bliver lavest mulig.

Administration: Protaminsulfat leveres som injektionsvæske 10 mg/ml i hætteglas. Injektionsvæsken gives langsomt i.v.: 1 ml neutraliserer 1000 IE heparin. Der gives en dosis af protaminsulfat, der svarer til neutralisering af ca. halvdelen af den mængde heparin, der er givet inden for det sidste par timer. Alternativt beregnes protamindosis ved protamintitrering. Simpel protamintitrering kan ske ved at undersøge, om tilsætning af 1 dråbe (20 µl) protaminsulfat til 10 ml blod i et tørglas forkorter tiden til spontan koagulation af blodet. Hvis det er tilfældet, gives 50-100 mg protaminsulfat i.v. over 10 minutter. Hvis blodet ikke koagulerer, er der tale om protamin-overdosering eller anden koagulationsdefekt. En mere præcis protamintitrering kan foretages i koagulationslaboratorier. Da protaminsulfat har kortere halveringstid end heparin, kan "restheparin" i patienten undertiden være årsag til sen blødning efter operation i ekstrakorporal cirkulation. Hvis blødning skyldes behandling med lavmolekylært heparin, kan man forsøge at bringe blødningen til standsning ved administration af protaminsulfat i samme doser som ved ufraktioneret heparin.

Halveringstid: 5 minutter.

### **Vitamin K**

Indikationer: Mangel på vitamin K. Antidot til vitamin K-antagonister.

Cave: Stigningen i de vitamin K-afhængige faktorer kommer først flere timer efter indgift af vitamin K.

Behandlingsmål: Øgning af produktionen af vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer hos patienter med primær eller vitamin K-antagonist-induceret vitamin K-mangel. Blødning på grund af mangel på vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer er usandsynlig, når INR <1,5.

Administration: Indgift af 10 mg vitamin K, intravenøst (Konakion<sup>®</sup>) eller peroralt (Menadion), vil normalt kunne neutralisere effekten af vitamin K-antagonister i løbet af ½ - 1½ døgn med maksimal virkning efter 1½ døgn. Da effekten er langsomt indsættende, er vitamin K er uegnet til akut behandling af blødningskomplikationer hos patienter i oral antikoagulationsbehandling. Ved elektiv kirurgi på patienter i oral AK-behandling kan man forbigående nedregulere INR under fortsat AK-behandling ved bestemmelse af INR 2 døgn præoperativt og oral indgift af en beregnet dosis vitamin K 36 timer før operationen. Dosis beregnes af formlen: Dosis af vitamin K i mg = 16 - 17 x (ønsket INR/aktuel INR).

Halveringstid: 3 dage.

### **Desmopressin (Octostim<sup>®</sup>)**

Indikationer:	Forebyggelse og behandling af blødning hos patienter med mild hæmofili A eller mild von Willebrand's sygdom.
Cave:	Medfører væskeretining. Væskeindtaget bør derfor være beskedent 4-6 timer efter administrationen. Bør ikke anvendes til patienter med iskæmisk hjertesygdom, hjerteinsufficiens eller polydipsi. Forsigtighed ved nedsat nyrefunktion, diuretisk behandling og ved risiko for øget intrakranielt tryk.
Behandlingsmål:	Stigning i plasmakoncentrationen af faktor VIII og von Willebrand faktor.
Administration:	Gives som næsespray: 1 pust (150 µg) i hvert næsebor 30 minutter før kirurgisk indgreb. Efter første inhalation stiger plasmakoncentrationen af von Willebrand faktor med ca. 200% og faktor VIII med ca. 400%. Dosis kan gentages hver 12. time, men med stadig ringere effekt efter hver inhalation. Behandlingen medfører øget frigørelse af plasminogenaktivator og kombineres derfor ofte med tranexamsyre.
Halveringstid:	3,5 timer ved normal nyrefunktion.

### **Rekombinant, aktiveret humant faktor VIII og IX**

Indikationer:	Hæmofili. Alternativer til de plasmaderiverede produkter, som er beskrevet ovenfor.
---------------	---

### **Rekombinant, aktiveret humant faktor VII (NovoSeven®)**

Indikationer:	Oprindeligt udviklet til behandling af blødning hos inhibitorproducerende hæmofilpatienter. Senere undersøgelser har vist, at lægemidlet kan anvendes ved mange tilfælde af kritisk blødning, hvor ovennævnte midler har utilstrækkelig effekt eller ikke kan anvendes, fx: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Livstruende posttraumatisk blødning.</li> <li>▪ Alvorlig postoperativ blødning, fx efter hjertekirurgi, levertransplantation og voldsomme obstetriske blødninger</li> <li>▪ Alvorlig blødning hos patienter med svær leversygdom.</li> <li>▪ Alvorlig blødning hos patienter med erhvervet faktormangel på grund af produktion af faktorspecifikke antistoffer.</li> <li>▪ Kritisk blødning hos patienter med alvorlig trombocytopeni eller svær trombocytopeni og insufficient respons på trombocyttransfusion.</li> <li>▪ Kritisk blødning under behandling med lavmolekylært heparin eller vitamin K-antagonister, hvor sufficient substitution med FFP indebærer risiko for overfyldning.</li> <li>▪ Kritisk blødning under behandling med pentasakkarid eller specifikke trombin-inhibitorer.</li> <li>▪ Forebyggelse af postoperativ blødning hos patienter, der er Jehovas Vidner.</li> </ul>
Cave:	Risiko for trombotiske komplikationer (ses hos 1% af hæmofilpatienter) Ringe effekt ved fibrinogenmangel → fibrinogen substitueres først. Indeholder spormængder af hamster-, okse- og museprotein. Høj pris: ca. 15.000 kr. for 2,4 mg.
Behandlingsmål:	Acceleration af tromboplastinmedieret koagulation.
Administration:	NovoSeven dispenseret som injektionssubstans i hætteglas indeholdende 1,2 mg, 2,4 mg eller 4,8 mg, der opløses i medfølgende solvens (sterilt vand). Opløsningen bør normalt anvendes umiddelbart, men er holdbar i 24 timer. NovoSeven gives som intravenøs injektion/infusion og bør ikke blandes med andre farmaka eller infusionsvæsker, herunder blod og plasmaprodukter. Styrken af NovoSeven angives undertiden i internationale faktor VIIa-enheder (1 µg = 50 IE), men dosis anføres sædvanligvis i µg/kg. Almindelig dosis er 20-30 µg/kg. Den kliniske effekt på blødningen kan vurderes efter få minutter. Biokemisk ses typisk fald i INR til <1,0. Ved utilstrækkelig klinisk effekt kan dosis gentages,

indtil der er givet ca. 100 µg/kg. Så høj dosis er ofte nødvendig hos patienter med koagulationsinhibitorer eller svær trombocytopeni/-pati. Hvis patienten fortsat bløder, er der kun ringe sandsynlighed for, at højere doser kan standse blødningen. Hos patienter med småkarlæsioner og/eller forbigående hæmostaseforstyrrelser er en enkelt dosis sædvanligvis tilstrækkeligt, mens patienter med permanente hæmostaseforstyrrelser ofte må have NovoSeven 3-4 gange dgl. indtil sårheling (1-2 uger).

Halveringstid:

2¾ time hos voksne og 1½ time hos børn. Halveringstiden forlænges ikke ved nedsat leverfunktion.

### C. Regulering af behandling med vitamin K-antagonister i forbindelse med kirurgi

Ved perioperativ regulering af AK-behandling er det vigtigt at kende patientens tromboserisiko, da denne er afgørende for valg af reguleringsmetode og for stillingtagen til, om operationen bør udsættes eller helt aflyses. Nedenstående tabel giver en oversigt over tromboserisikoen ved de tre hyppigste indikationer for AK-behandling: atrieflimren, mekaniske hjerteklapper og venøs tromboembolisk sygdom [2]. I en nylig hollandsk undersøgelse af hyppigheden af disse komplikationer hos AK-patienter i forbindelse med forskellige operationer fandt man en komplikationshyppighed på 72/603 (11,9 %), heraf 4/603 (0,7 %) med letalt forløb [1]. Undersøgelsen, som var et retrospektivt case-control studie, viste ingen øget blødningstendens blandt patienter med præoperativ INR i intervallet 2,0-3,0 (Odds ratio: 1,0 (0,5-2,4)).

Indikation on Risiko	Kronisk atrieflimren (AF)	Mekaniske hjerteklapper	Venøs tromboembolisk sygdom (VTE)
<b>Høj risiko</b>	AF + cerebralt infarkt/ iskæmisk attack inden for 1 md. AF + reumatisk mitralklap- lidelse	Mek. mitralklap (alle typer). Mek. aortaklap af typen caged-ball eller single- leaflet tilting disk. Mek. klap + cerebralt in- farkt/ iskæmisk attack inden for 1 md.	Nylig VTE (inden for 3 uger) Aktiv cancer* Lupus antikoagulans Kronisk hjerte- eller lunge- sygdom
<b>Moderat risiko</b>	AF + ≥2 risikofaktorer for cerebralt vaskulært attack**	Mek. aortaklap af typen bileaflet tilting disk + ≥2 risikofaktorer for cerebralt vaskulært attack**	VTE inden for de sidste 6 mdr. VTE i forbindelse med tidligere pause med AK- behandling
<b>Lav risiko</b>	AF + <2 risikofaktorer for cerebralt vaskulært attack**	Mek. aortaklap af typen bileaflet tilting disk + <2 risikofaktorer for cerebralt vaskulært attack**	Ingen af ovennævnte risi- ko-faktorer til stede

**Tabel 1.** Tromboserisiko hos patienter i oral AK-behandling [2].

\* Aktiv cancer: cancertilfælde, hvor der er givet behandling inden for de sidste 6 måneder.

\*\* Risikofaktorer for cerebralt vaskulært attack: tidligere cerebralt infarkt/iskæmisk attack eller systemisk arteriel emboli; venstre ventrikel dysfunktion; alder >75 år; hypertension; diabetes mellitus.

Der findes kun få studier af effekt og sikkerhed ved forskellige metoder til perioperativ regulering af AK-behandling (for referencer se: 1). Randomiserede sammenligninger af metoderne savnes. Følgende principper anvendes:

1. Pause med AK-behandling og lavmolekylært heparin (LMH) i profylaksedosis perioperativt
2. Pause med AK-behandling og LMH-remplacering perioperativt
3. Videreført, vitamin K-neutraliseret AK-behandling og LMH-profylakse/remplacering

#### 4. Videreført AK-behandling, eventuelt forbigående nedreguleret.

### **1. Pause med AK-behandling og LMH-profylakse perioperativt**

*Bør kun anvendes, når det drejer sig om patienter med lav til moderat tromboserisiko (tabel 1).*

Der holdes pause med AK-behandlingen, således at INR på operationsdagen er 1,5-2,0. Hos patienter i behandling med warfarin (Marevan®) kan passende fald i INR sædvanligvis opnås på 2-4 dage, hvis INR ved pausens start er i terapeutisk niveau. Patienter, som får høj marevandosis (>10 mg dgl.) falder hurtigst. Hos patienter, som får meget lav dosis (<1,25 mg dgl.), kan det tage over 4 dage at få INR i passende niveau. Til disse patienter og til patienter, der behandles med phenprocoumon (Marcoumar®), anbefales det at bruge metode 3, hvor man ved peroral administration af vitamin K hurtigt kan neutralisere AK-behandlingen. Ved marcoumarbehandling kræves der uden vitamin K-indgift en pause på 1-2 uger for at få et passende fald i INR.

INR kontrolleres om morgenen på operationsdagen for at sikre, at det ønskede fald i INR er opnået. Perioperativt gives LMH i ortopædkirurgisk profylaksedosis (Fragmin 5.000 IE dgl., Innohep 4.500 IE dgl., Klexane 40 mg dgl., Clivarin 3.436 IE dgl. eller Arixtra 2,5 mg dgl.). AK-behandlingen genoptages på operationsdagen med samme dosis, som patienten fik præoperativt. LMH seponeres, når INR har været i terapeutisk niveau i mindst 2 dage.

### **2. Pause med AK-behandling og LMH-replacering perioperativt**

*Bør kun anvendes, når det drejer sig om patienter med høj tromboserisiko (se tabel).*

Ved præoperativ pause med AK-behandling hos patienter med høj tromboserisiko skal der fra 2. dagen efter påbegyndelse af pausen gives LMH i fuld terapeutisk dosis og gerne fordelt på to daglige doser (Innohep 175 ie/kg, Fragmin 120 ie/kg hver 12. time eller Klexane 1 mg/kg hver 12. time) indtil 20-24 timer før operationen.

INR kontrolleres om morgenen på operationsdagen for at sikre, at det ønskede fald i INR er opnået. Hvis der 6-8 timer efter operationen er passende hæmostase, gives profylaksedosis af LMH (Fragmin 5.000 IE dgl., Innohep 4.500 IE dgl., Klexane 40 mg dgl., og oral AK-behandling genoptages med samme dosis som patienten fik præoperativt. Profylaksedosis af LMH gentages det følgende døgn, hvorefter terapeutisk dosering af LMH genoptages og gives, indtil INR har været i terapeutisk niveau i mindst 2 dage. Hvis der i 2. postoperative døgn er væsentlig blødning, må genoptagelse af terapeutisk dosering af LMH udsættes. Ved nedsat nyrefunktion bør terapeutisk LMH-dosis reduceres med ca. ¼ og anti-faktor Xa kontrolleres hver 2.-3. dag. Anti-faktor Xa i en blodprøve taget 4 timer efter LMH-injektion bør være 0,5-1,5 enh/ml.

### **3. Videreført, vitamin K-neutraliseret AK-behandling og LMH-profylakse/replacering**

*Anvendes til patienter, der får Marcoumar eller meget lav dosis af Marevan (<1,25 mg dgl.).*

Ved denne metode benytter man sig af, at man ved indgift af vitamin K kan blokere virkningen af vitamin K-antagonister. Patienterne skal *ikke* holde pause med den orale AK-behandling. AK-behandlingen videreføres i det perioperative forløb med samme dosis som patienten fik præoperativt. Herved reduceres varigheden af den neutraliserende effekt af den givne vitamin K-dosis til 4-8 dage [3].

Patienten får målt INR 2 døgn før operationen og får udleveret en tabl. Menadion 10 mg. Hvis INR er i terapeutisk niveau, skal patienten 36 timer før operationen tage ½ tabl. Menadion (= 5 mg). Hvis INR er over terapeutisk niveau, skal patienten i stedet tage en hel tabl. Menadion (= 10 mg). Patienter med høj tromboserisiko (tabel 1), skal samme dag påbegynde LMH-replacering som nævnt under metode 2. Patienter med lav til moderat tromboserisiko får almindelig perioperativ LMH-profylakse. INR kontrolleres om morgenen på operationsdagen for at sikre, at det ønskede fald i INR er opnået. LMH-profylakse/replacering gives, indtil INR har været i terapeutisk niveau i mindst 2 dage.

### **4. Videreført AK-behandling, eventuelt forbigående nedreguleret**

*Alternativ til ovennævnte metoder. Bør kun anvendes til patienter i stabil AK-behandling.*

Patienter med høj tromboserisiko (tabel 1) bør præoperativt have INR på 2,0-3,0. Hos patienter med lav til moderat tromboserisiko reduceres dosis af vitamin K-antagonist præoperativt, så patienten perioperativt har INR på 1,5-2,5. Hos patienter i marevanbehandling kan dette opnås ved at halvere marevandosis dag 4, 3 og 2 før operationen. Patienten tager sædvanlig dosis af Marevan dagen før operationen og dobbelt dosis på operationsdagen [4]. INR kontrolleres om morgenen på operationsdagen for at sikre, at det ønskede fald i INR er opnået. Patienten fortsætter fra døgnet efter operationen med sin almindelige vedligeholdelsesdosis.

Ved denne metode kan man normalt undgå brug af LMH, men dette bør dog gives, hvis der opstår uventet kraftigt fald i INR.

### **Sammenligning af metoderne**

*Metode 1* bruges hyppigst, da den er simpel og indebærer, at patienterne kan følge almindelig rutine, hvad angår forebyggelse af postoperativ venøs tromboembolisk sygdom. Problemerne ved metoden er, at patienter, som har høj tromboserisiko og/eller kræver lang pause for at få INR i passende niveau, ikke er tilstrækkeligt sikrede mod tromboemboliske komplikationer. Til disse patienter bør metode 2 eller 3 foretrækkes.

*Metode 2* giver maksimal sikkerhed mod tromboemboliske komplikationer, men øger risikoen for blødningskomplikationer og bør derfor kun anvendes til patienter med høj tromboserisiko.

*Metode 3* foretrækkes til patienter, hvor spontant fald i INR må forventes at tage >4 dage, og ved subakutte operationer. Bør næppe anvendes generelt, da nogle patienter trods videreført AK-behandling vil være over en uge om at returnere til terapeutisk INR-niveau og således være afhængige af LMH-behandling i længere tid.

*Metode 4* bruges sjældent, da de fleste finder det simplere at afbryde AK-behandlingen temporært frem for at nedregulere dosis af vitamin K-antagonist til et niveau, der giver en passende perioperativ INR. Den nævnte algoritme er kun dokumenteret for Marevan og kun på et materiale af patienter, der fik foretaget mindre kirurgiske indgreb. Algoritmen synes dog at føre til et passende perioperativt niveau af INR. I amerikansk litteratur er brug af oral AK-behandling som tromboseprofylakse ved hofte- og knækirurgi velbeskrevet, men her indledes AK-behandlingen i forbindelse med operationen. Undersøgelser af blødningsrisikoen ved perioperativt nedreguleret AK-behandling i forbindelse med større ortopædkirurgiske indgreb savnes.

### **Spinal og epidural analgesi**

På grund af risikoen for spinalt epiduralt hæmatom bør spinal og epidural analgesi kun anvendes til patienter, som har INR  $\leq 1,5$ , og som ikke får LMH i terapeutisk dosering. Anlæggelse af spinal/epidural kateter kan ske umiddelbart før eller efter subkutan injektion af en lav profylaksedosis af LMH, men først 12 timer efter ortopædkirurgisk profylaksedosis. Fjernelse af kateteret bør ske 12-22 timer efter den seneste LMH-injektion.

### **Referencer**

1. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Brit J Haematol* 2003; 123: 676-82.
2. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res* 2003; 108: 3-13.
3. Wentzien TH, O'Reilly RA, Kearns PJ. Prospective evaluation of anticoagulant reversal with oral vitamin K1 while continuing warfarin therapy unchanged. *Chest* 1998; 114:1546-50.
4. Marietta M, Bertesi M, Simoni L, Pozzi S, Castelli I, Cappi C, Torelli G. A simple and safe nomogram for the management of oral anticoagulation prior to minor surgery. *Clin Lab Haem* 2003; 25: 127-130

## **D. von Willebrand's sygdom**

Sygdommen er opkaldt efter Erich von Willebrand, der beskrev sygdommen i 1926, bl. a. hos en 13 årig pige, der døde i forbindelse med menstruationsblødning (1).

Genet for von Willebrand faktor er 180 kb langt og findes yderst på den korte arm af kromosom 12. Ekspresion af vW-genet er begrænset til endotelceller og megakaryocytter (2).

vW sygdom er den hyppigst forekommende medfødte arvelige koagulationsdefekt med en prævalens på ca. 1%, og den hyppigst diagnosticerede koagulationsdefekt hos menorigipatienter (3).

En meta-analyse viser, at den mediane prævalensen af vW sygdom blandt menorigipatienter er 13% (kvartiler: 7% og 17%) hos hvide; sjældnere blandt sorte (1,4 %) (3).

VW sygdom skyldes i langt de fleste tilfælde en arvelig gendefekt, men der eksisterer også en sjælden, erhvervet form for vW sygdom, som skyldes dannelse af antistof mod vWF (4).

## **Hereditær vW sygdom inddeles i 3 hovedtyper (5)**

### **Type 1.**

Kvantitativ defekt. Prævalens: 1-30 pr 1.000, udgør >70% af tilfældene af vW sygdom. Mild til moderat blødningstendens. vWF:aktivitet, vWF:Ag og FVIII er alle nedsat til samme niveau (20-50%). Normal multimerstruktur af vW-molekylet Arvegang: autosomt dominant med inkomplet penetrans (60%).

### **Type 2.**

Forskellige kvalitative defekter: vWF:aktivitet < vWF:Ag. Udgør ca. 25% af tilfældene af vW sygdom. Arvegang: autosomal dominant med højere penetrans end type 1. Omfatter følgende undertyper:

- o type 2A: Almindeligste type 2. Elektroforese viser nedsat mængde store og middelstore multimerer.
- o type 2B: Mangel på store multimerer. Øget ristocetininduceret trombocyt-aggregation. Trombocytopeni.
- o type 2M: Både vWF:aktivitet og vWF:Ag er nedsat, vWF:aktivitet mest. Normal multimerstruktur.
- o type 2N: vW-molekylet har defekt FVIII-bindingssted. FVIII er derfor meget lav.

### **Type 3.**

Svær kvantitativ defekt. Prævalens 1-5 pr 1 mio. Svær blødningstendens. vWF:aktivitet, vWF:Ag og FVIII er alle stærkt nedsat, evt. til under detektionsgrænsen. Arvegang: autosomal recessiv.

## **Klinik**

Mens led- og muskelblødninger er karakteristisk for hæmofilisygdommene, er ekkymoser og slimhindeblødninger typiske for vW sygdom. Menoragi starter oftest ved menarchen. En undersøgelse har vist, at gennemsnitlig går 4 år fra menarche, hvor symptomer på menoragi debuterer, til diagnosen vW sygdom stilles (6). Det er karakteristisk, at blødningsforstyrrelser medfører kirurgiske indgreb hos disse patienter. Således har 17% fået foretaget abrasio, og 13 % hysterektomeres. (7).

**Obstetrik:** Gravide med von Willebrand har en øget abortrisiko, også for gentagne spontane aborter. Disse er forbundet med øget risiko for blødningskomplikationer. Også efter gennemført svangerskab er der en øget risiko for blødningskomplikationer (18,5%) (8).

## **Blodprøver og vurdering af analyseresultater**

vWF:aktivitet  
vWF:Ag  
FVIII:aktivitet  
VW-multimer analyse  
Kapillærblødningstid  
Blodtype  
C-reaktivt protein (CRP)

Diagnosen vW sygdom kræver påvisning af nedsat vWF:aktivitet. Den bedste test til undersøgelse af vWF-aktiviteten er ristocetin kofaktor-aktivitet (vWF:RCo). Ristocetin inducerer morfologiske ændringer i vWF, der medfører binding af vWF til trombocyt-glykoprotein 1b $\alpha$ . Alternativt anvendes ELISA med et monoklonalt antistof, der bindes til bindingsstedet for trombocyt-glykoprotein 1b $\alpha$  på vW-molekylet. Begge metoder giver ret høje variationskoefficienter, og diagnosen bør derfor ikke stilles på baggrund af en enkelt analyse.

I litteraturen angives forskellige kriterier for diagnostik af vW sygdom. Nogle kræver, at vWF:aktiviteten skal være <50% af niveauet hos raske bloddonorer. De fleste anvender 2 standarddeviationer under middel kontrolniveau som grænse (3).

Man har tidligere opereret med blodtype-afhængige kriterier for niveauet af vWF:aktivitet ved diagnostik af vW sygdom, idet det i mange år har været kendt, at personer med blodtype 0 har lavere værdier af vWF:aktivitet end personer med blodtype A, B og AB. Dette er nu forladt, da det har vist sig, at personer med blodtype 0 har blødningstendens svarende til deres vWF-niveau (9). Blandt patienter med menoragi på grund af vW sygdom har ca halvdelen blodtype 0 (3).

Analyserne vWF:Ag, FVIII:aktivitet og VW-multimér analyse anvendes sammen med vWF:aktivitet til at typebestemme vW-sygdommen. Multimér-analysen udføres kun på H:S Rigshospitalet og Skejby Sygehus. De øvrige analyser udføres i flere klinisk-biokemiske afdelinger landet over.

Kapillærblødningstid kan bruges ved screening for vW sygdom, da blødningstiden typisk vil være forlænget. Udførelse af blødningstidsbestemmelsen bør ske ved standardiseret venetryk og anvendelse af Simplate-II eller anden Ivy-modifikation. Testen bør undlades ved mistanke om svær vW sygdom, hvor meget langvarig blødning fra såret kan medføre ardannelse.

vWF er et akut-fase protein, og stofkoncentrationen og aktiviteten stiger derfor under infektioner. Det er vigtigt at være opmærksom på, at inflammatoriske tilstande, graviditet og hyperthyreoidisme temporært kan øge vWF-produktionen, så vW sygdom kamufleres.

Flere studier har vist, at vWF:aktiviteten varierer med cyklus, således at de laveste værdier findes under menstruationen (3). Ikke alle undersøgelser har kunnet bekræfte variationen af vWF:aktivitet med cyklus (10), men de fleste anbefaler dog, at blodprøver til undersøgelse for vW sygdom tages under menstruationen.

Kontakt det lokale koagulationslaboratorium vedrørende hvordan og hvornår prøverne skal tages samt vedrørende diskussion af resultaterne.

#### **Kontakt:**

Hæmofiliambulatoriet, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 Kbh. Ø. tlf: 3545 4821  
Center for Hæmofili og Trombose, Skejby Sygehus, Bredstrupgårdsvej, 8200 Århus N. Tlf: 8949 6781  
Koagulationslaboratoriet, Klinisk-biokemisk afd. KAS Gentofte, Niels Andersensvej 65, 2900 Hellerup.  
Tlf. 3977 3126.

### **Forebyggelse af blødning**

VW-patienter må IKKE få acetylsalicylsyre eller NSAID-præparater af typen COX-1-hæmmere.

P-piller og gestagenspiral kan anvendes til forebyggelse af menoragi. Kan anvendes ved alle typer af vW sygdom.

Ca. 50% af patienterne har effekt af p-piller (11) (IIb).

### **Behandling af blødning**

**Cyclokapron®**, Tranexamsyre, syntetisk aminocarboxylsyre som kompetitivt hæmmer binding af plasminogen og plasmin til fibrin. Edlund et al. fandt ved behandling af menoragipatienter, at cyclokapron 2,4 g /dag fordelt på 4 eller 2 daglige doser, sammenlignet med placebo, reducerede blødningen med henholdsvis 33% og 41% (12). Forskellen imellem de to behandlingsgrupper var ikke statistisk signifikant. Behandlingen kan anvendes til alle typer af vW sygdom.

**Octostim®**, Desmopressin, DDAVP (syntetisk vasopressin-analog). Kan gives som subkutan injektion eller som nasal spray. Næsespray er nemmest for patienten, men da absorptionen er noget varierende foretrækker nogle parenteral administration. Ved subkutan injektion gives 0.3 mikrogram/kg, max. 20 mikrogram. Ved intranasal administration gives 150-300 mikrogram svarende til 1-2 pust.

Desmopressin frigør vWF fra depoter i endotelcellerne. Maksimal effekt opnås efter ca. 1 time. Plasmahalveringstiden for desmopressin er 3-4 timer, og virkningen holder sig i 8-12 timer. Administrationen kan gentages hver 12. time, men effekten aftager, da vWF-depoterne efterhånden tømmes.

Ved behandling for menorrhagi opnås et godt resultat af behandlingen hos de fleste patienter. Hyppigheden af bivirkninger i form af hovedpine, kvalme, forbigående flushing, abdominalsmerter, ødemtendens og hyponatriæmi angives meget forskelligt: 8 – 68% (13, 14).

Desmopressin kan anvendes til patienter med type 1 vW sygdom. Ved utilstrækkelig effekt kan man eventuelt kombinere behandlingen med tranexamsyre (15).

Desmopressin har ringere effekt ved type 2A, 2M og 2N og har ingen effekt ved type 3 vW sygdom, hvor der ikke er von vWF til frigørelse i endotelcellerne.

Desmopressin er *kontraindiceret* hos patienter med type 2B vW sygdom, da stoffet udløser trombocyttaggregation og evt. trombocytopeni (16).

**Haemate<sup>®</sup>**, Faktor VIII-koncentrat, humant blodprodukt. Gives som intravenøs injektion. Præparatet er virusinaktiveret, men som ved alle blodprodukter medfører behandlingen en risiko for virusoverførsel. Gives til patienter med types 3 vW sygdom og svære former af type 2. Behandlingen bør ske i samråd med et af hæmofilicentrene.

### **Blødningsprofylakse ved kirurgi**

Før kirurgisk behandling, af en patient med kendt type 1 vW sygdom kan det anbefales at lave en DDAVP test 2 uger før det planlagte indgreb, såfremt en sådan ikke allerede er lavet på diagnosetidspunktet. Ved testen undersøger man stigningen i vWF-aktivitet før og efter indgift af en standarddosis af desmopressin. Resultatet konfereres med et af hæmofilicentrene.

Cyclokapron gives profylaktisk i tilslutning til operationen (17, 18).

Type 2 og 3 behandles med haemate og vWF-koncentrat efter samråd med et af hæmofilicentrene (16).

### **Referencer**

1. Von Willebrand EA. Hereditär pseudohämofili. Finska Läkaresällskapets Handl 1926;67;7-112.
2. Ruggeri ZM. Structure and function of von Willebrand Factor. Thromb Haemost 1999; 82:576-84.
3. Shankar M, Lee CA, Sabin CA et al. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. Br J Obstet Gynaecol 2004;111:1-7.
4. Tefferi A, Nichols WL. Acquired von Willebrand disease: concise review of occurrence, diagnosis, pathogenesis and treatment. Am J Med 1997;103:536.
5. Ginsburg D. Molecular genetics of von Willebrand Factor. Thromb Haemost 1999; 82:585-91.
6. Ragni MV, Bontempo FA, Hasset AC. Haemophilia 1999;5:313-7.
7. MacLaughlin W, Howard F. Haemophilia 2000;6:643-8.
8. Kadir RA, Lee CA, Sabin CA et al. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. Br J Obstet Gynaecol 1998;3:314-21.
9. Nitu-Whalley IC, Lee CA, Griffioen A et al. Type 1 von Willebrand disease—a clinical retrospective study of the diagnosis, the influence of the ABO blood group and the role of the bleeding history. Br J Haematol 2000;108:259-264.
10. Onundarson PT, Gudmundsdottir BR, Arntinnsdottir AV et al. von Willebrand factor does not vary during the normal menstrual cycle. Thromb Haemost 2001;85:183-184.
11. Koides PA, Phatak PD, Burkart P et al. J. Haemophilia 2001;3:258-66.
12. Edlund M, Anderson K, Rybo G et al. Reduction of menstrual blood loss in women suffering from idiopathic menorrhagia with a novel antifibrinolytic drug (Kabi 2161). Br J Obstet Gynecol 1995;11:913-7.
13. Leissinger C, Becton D, Cornell Jr C, Gill Cox J. Haemophilia 2001;3:258-66.
14. Dunn AL, Powers JR, Ribeiro MJ et al. Haemophilia 2000;1:11-4.
15. Edlund M, Blombäck M, Fried G. Desmopressin in the treatment of menorrhagia in women with no common coagulation factor deficiency but with prolonged bleeding time. Blood Coagul Fibrinolysis 2002;13:225-31.
16. Lethagen S. Haemostatic treatment in connection with surgery in patients with von Willebrand disease. Haemophilia 1999;5 suppl 2:64-7.
17. Nolan B, White B, Smidt J, O'Reilly C, Fitzpatrick B, Smith OP. Br J Haematol 2002;109:865-9.
18. Blombäck M, Johansson G, Johnsson H, Swedenborg J, Wabö E. Br J Surg 1989;76:398-400.