

Novoseven til ukontrollabel post partum blødning

Supplement til guideline om Postpartum blødning 2003

Birgit Bødker (tovholder), Lone Hvidman, Lars Høj, Jens Langhoff-Roos, Birgitte Bruun Nielsen
Benny Sørensen, Jette Led Sørensen

Diskuteret og godkendt ved Sandbjerg 2005, som supplement til guideline: ”postpartum blødning”

Guideline

Procedure

Ved Postpartum blødning indledes med manøvrer jvf Sandbjerg guideline for post partum blødning. Patienten stabiliseres, blødningskilde identificeres og blødningen håndteres i hht fund med kirurgisk hæmostase, uterotonica evt B-Lynch, ligering af kar, pakning og kompression. Det anbefales at afvente med hysterectomi til Novoseven er forsøgt, såfremt det skønnes overhovedet at kunne have en effekt.

Blødning og koagulation kan håndteres som følger:

Balanceret transfusion:

Blødtabet kan f.eks erstattes jvf nedenstående retningslinjer (fig 1): Transfusion med SAG-M indledes som hovedregel senest ved blødning >30% af blodvolumen og suppleres med fisk frossen plasma ved blødning >50% af blodvolumen.

Ved fortsat ukontrollabel blødning (f.eks = blødning >½ blodvolumen/3 timer eller behov for >1 blodkomponent/10kg/time) er balancen mellem indgift af de forskellige blodkomponenter essentiel.

Ved blødning i et omfang som vil kunne tænkes at føre til behov for Novoseven bør vises en vis tilbageholdenhed med syntetiske plasmaexpandere, da fortynding med plasmaekspandere giver anledning til hypocoagulation ud over fortyndingseffekt ligesom Novosevens effekt reduceres markant

Når der er givet ca 8 portioner erythrocytkoncentrat indledes *forberedelse* til Novosevenindgift såfremt blødning ikke umiddelbart tyder på at kunne standses ved kirurgisk intervention. Bedst resultat kan forventes hvis Novosevenbehandlingen indsættes relativt tidligt i forløbet:

- 1. Konferer med koagulationslæge/blodbanklæge**
- 2. Korriger hypotermi og acidose**
- 3. Kontroller koagulationsstatus:** Trombocytter, APTT, PP, Fibrinogen, D-dimer, ATIII
OBS – det bemærkes at i en række tilfælde (fx abruptio placentae) kan obstetrisk blødning være forårsaget af hyper-fibrinolyse, og i disse tilfælde vil det være helt afgørende at analysere niveau af fibrinogen.
Der stiles mod følgende værdier for koagulationsstatus som udgangspunkt for Novosevenindgiften:
Trombocytter > 50 mia/l, Fibrinogen >3,0 µmol/l (>1µg/l), PP >0,5 (INR<1,5), APTT <40 sek

Skulle disse data ikke foreligge inden der planlægges indgift af Novoseven bør det ikke forsinke behandling.

4. Uden at afvente svar på koagulationsstatus gives:

- **Trombocytkoncentrat 2 portioner (5ml/kg) og**
- **Fibrinogen 2 g (30ml/kg).**

2g Fibrinogen opløses i 100ml sterilt vand. Samlet dosis indgives over 15 min.

hvis Fibrinogen ikke er tilgængeligt kan dette erstattes med:
Frisk frosset plasma 10-20 ml/kg eller kryoprecipitat

- **Kan gentages hvis ingen effekt.** Denne gang suppleres med:
- Cyklokapron 1 g iv hvis dette ikke tidligere er givet

5. Hvis fortsat ukontrollabel blødning gives

- **Novoseven: 50 µg/kg.** Gives som intravenøs bolus over 2-3 minutter.
Er der ikke effekt efter 15-30 minutter bør dosis gentages. Doser kan naturligvis altid approximeres og tilpasses pakningsstørrelserne (se pris nedenfor)

Hvis svar på koagulationsstatus forligger:

- Er fibrinogen <3,0 µmol/l substitueres med mere fibrinogen eller plasma før indgift af Novoseven:
Er trombocytter < 50 mia/l indgives 1 trombocyt-pool umiddelbart før indgift af Novoseven.
Skulle trombocyt-pool ikke være hurtig tilgængelig anvendes Novoseven 100 mikrogram/kg i stedet for 50 mikrogram/kg

6. Skulle der fortsat ikke være effekt forsøges fortsat traditionel koagulationsbehandling, som anført, men yderligere Novoseven er ikke meningsfuld

7. Al indgift af koagulationsfaktorer registreres på skema med dosis og klokkeslæt

8. Ti minutter efter Novoseven indgift tages fuld koagulationsstatus, omfattende trombocytter, APTT, PT eller PP eller INR, Fibrinogen, D-Dimer, ATIII.

9. Særlig opmærksomhed på tromboiserisiko hos flg patientgrupper:

- Patienter i AK behandling pga mekaniske hjerteklapper
- Patient i AK behandling pga trombofili/
- Ptt i AK-behandling p.gra DVT/LE indenfor de sidste 3 måneder
- Ptt i AK-behandling p.gr.a DVT/lungeemboli

10. Ved DIC på baggrund af sepsis bør Novoseven ikke anvendes p.gr.a ringe erfaring og potentiel risiko for hyperaktivering af koagulationssystemet.

OBS OBS

- Novoseven er et *supplement* til kirurgisk, mekanisk og uterotonisk behandling
- **Timing**
- **Balanceret transfusion (sammensætning af blodprodukter sv t fuldblod)**
- **Involvering af koagulations-ekspertice**
- **Cave stor fortynding med plasmaekspandere**
- **Trombocyt- og fibrinogenindgift umiddelbart før Novosevenindgift**
- **Korrektion af acidose og hypotermi før Novosevenindgift**
- **Registrering af al anvendelse inklusive eventuelle komplikationer**

Altid lokale retningslinjer for:

- Hvor Novoseven forefindes
- Hvordan forbrug dokumenteres , -og afregnes
- Hvem der stiller indikation for anvendelse og styrer behandlingen (oftest tværfagligt team af erfarne behandlere)
- Hvem der kan kontaktes for assistance i koagulationslaboratorum

Fig. 1 Forslag til erstatning af blodtab og forberedelse af Novoseven indgift

Blodtab % af volumen	Erstatning	Volumen	Total SAG-M	
0-20%	Nacl isotonisk 1000ml x 3	3000		
20-50%	SAG M x 2	600	2	
	Syntetiske plasmasubstitutter	1000		
50-90%	SAG M x 4	1200	4	
	FFP x 2	600		
90-100%	SAG M x 2	600	2	Forbered Novoseven ¹
	FFP x 3	600		
>100%	Balanceret transfusion: SAG M x 5 FFP x 5 Trombocytter x 2 pool	1500	5	
Hvis fortsat blødning	²			
	Trombocytter x 2 pool			
	Fibrinogen 2 g el FFP 10-20 ml/kg			
				Novoseven 50 µg/kg

¹ Korrektion af acidose og hypotermi, koagulationstal, kontakt til koagulationslæge, bestilling af trombocytter og fibrinogen/ FFP.

² Balanceret transfusion suppleret med cyklocapron kan evt forsøges gentaget **før** Novosevenindgift. Novoseven indgift forudgås *altid* umiddelbart af trombocyt og fibrinogenindgift

Priser

Pakning med 1.2 mg x 1. Pris: 8.204,70 kr. (2005)

Pakning med 2.4 mg x 1. Pris: 16.386,60 kr. (2005)

Pakning med 4.8 mg x 1. Pris: 32.750,40 kr. (2005)

Vejledende priser for blodprodukter (2005):

SAG-M, 1 port: 750,-

FFP, 1 port: 165,-

Trombocyt-pool, 1 port: 1020,-

Baggrund

Novoseven er et prohæmostatisk middel indeholdende rekombinant aktiveret koagulationsfaktor VII. Det introduceredes første gang i slutningen af 1980'erne, med anvendelse ved blødning eller kirurgiske indgreb hos hæmofilpatienter med antistoffer mod koagulationsfaktorerne VIII og IX[1-3].

Koagulationsfaktor VII er en Vitamin-K afhængig koagulationsfaktor, som syntetiseres i leveren. Den aktive form (faktor VIIa) udgør kun ca 1% af cirkulerende faktor VII og er enzymatisk inaktivt indtil det danner kompleks med tissue factor (TF). In vivo formodes initiering af koagulationen at ske ved dannelse af et kompleks bestående af TF, faktor VIIa, fosfolipid fra overfladen af aktiverede trombocytter og kalcium[4]. Dette medfører en lokaliseret trombindannelse med accelereret trombocyt- og koagulationsaktivering med udvikling af et hæmostatisk ”plug” netop på det sted hvor der foreligger karlæsion. Rekombinant faktor VIIa virker ved, først TF afhængigt, at aktivere faktor X og dermed dannelse af den første lille mængde trombin (initieringsfase)[5], samt derefter, TF uafhængigt, at aktivere store mængder faktor X og dermed accelerere trombin generationen på overfladen af aktiverede trombocytter[6]. For at rFVIIa kan potensere trombin dannelsen, kræves altså TF, trombocytter samt faktor X i tilstrækkelig mængde. Trombin dannelsen transformeres til et hæmostatisk ”plug”, såfremt essentielle ”byggesten for clot formation” så som funktionelle trombocytter og tilstrækkelig mængde fibrinogen er til stede.

Effekten af faktor VIIa forringes med 60-90 % ved acidose (<7,1), og med op til 20 % ved hypotermi < 33 grader[7]. Ved lavt fibrinogen (<0,5-1g/l) og trombocytopeni (<50x10⁹/L) vil den af rFVIIa dannede trombin vanskelig kunne omsættes til et suffcient hæmostatisk ”plug”.

En række laboratorie eksperimenter, peger imod at excessiv fortynding (>25 %) med plasmaekspandere af kolloid type giver anledning til hypocoagulation ud over fortyndingseffekt. Desuden tyder laboratorieundersøgelser på, at rFVIIa's effekt reduceres markant ved mere en 25% 's fortynding med plasmaekspandere af kolloid-type, herunder fx Voluven (HES 130/0.4), Haes 6 % eller Macrodex. Til gengæld viser et nyligt studie at koagulations-defekten induceret af plasma-substitutter af kolloidtype kan forbedres væsentligt med et fibrinogen koncentrat[8].

Selvom Novoseven fortsat kun er registreret til anvendelse ved kongenit eller erhvervet hæmofili foreligger nu et tiltagende antal rapporter om anvendelse ved store traumer[9] og kirurgiske indgreb[10] ligesom der er flere kasuistiske meddelelser om anvendelse ved svær obstetrisk blødning. Der findes desuden et randomiseret placebo-kontrolleret studie med anvendelse af rFVIIa i forbindelse med elektiv prostatektomi, som viser en signifikant reduktion i transfusionsbehov[11].

En række sygehuse i Skandinavien har gennem det seneste år udarbejdet lokale retningslinjer for anvendelse af Novoseven i de kirurgiske specialer, som også omfatter anvendelse til obstetrisk blødning. [12,13].

Der foreligger endnu ingen større serier vedr. obstetrisk anvendelse, men en endnu upubliceret serie fra van Geins gruppe i Holland med anvendelse i 25 tilfælde af obstetrisk blødning er på vej, ligesom et uafhængigt register til registrering af Novosevens anvendelse ved obstetrisk blødning i Storbritannien og Skandinavien NEFOH (Northern Europe Factor VIIa in Obstetric Haemorrhage) er under opbygning med skandinavisk koordination på Karolinska i Stockholm.

Obstetrisk anvendelse er beskrevet i en lang række kasuistiske meddelelser, stort set alle med god effekt, hvilket kan tænkes at være udtryk for et vist publikationsbias. [14–19]

Boehlen et al. opsummerer, udover rapportering af en lokal case, i alt 13 publicerede tilfælde af anvendelse af faktor VIIa til postpartum blødning [19]. Den valgte dosis varierer markant i de publicerede cases, fra 16 – 300 µg/kg. Doseringen er da også rent empirisk og en optimal dosering til patienter uden kendt hæmofili er endnu ikke defineret. I guidelines fra Danmark og Sverige for anvendelse ved obstetrisk blødning anbefales doser fra 30 – 100 µg/kg, under hensyntagen til øget trombosedisposition [12,13]. I et nylig publiceret studie [14] ses der dog en effekt på behovet for transfusion af erythrocytter, trombocytter og kryoprecipitat ved anvendelse af doser på 40 µg/kg med mulighed for gentagelse. Studiet er dog retrospektivt med anvendelse af en historisk kontrolgruppe. I de publicerede cases [15–20] ses ligeledes stor variation i timingen af Novosevenindgiften og der er forud for indgiften givet meget vekslende mængder af erythrocytkoncentrat og frisk frossen plasma. Oftest synes Novoseven dog at være anvendt når al tocolytisk og kirurgisk intervention er forsøgt. I en guideline [12] understreges vigtigheden af at indlede Faktor VII-behandlingen tidligt, da der herved opnås bedst effekt. Dog synes ”tidligt” ikke at være et helt veldefineret begreb, hvilket bl.a. fremgår af variation i definitionen af massiv ukontrollabel blødning. Oftest anvendt er definitioner som ”blødning mere end et blodvolumen inden for 24 timer” (ca 5 liter for en 60 kg’s kvinde til terminen), ”behov for mere end en blodkomponent pr. 10 kg pr. time”, ”tab af 50% af blodvolumen på mindre end 3 timer”.

Eventuelle komplikationer til Novosevenbehandling af obstetriske patienter er ringe belyst. Største risiko synes at være tromboemboliske komplikationer, som dog ikke er registreret systematisk i de publicerede cases. Da gravide og barslende har en betydelig hyperkoagulabilitet med en ca 6 gange øget risiko for tromboser med størst risiko inden for den første uge efter fødslen (Lidegaard), må denne kategori betragtes som værende i højrisiko og en systematisk registrering af tromboemboliske komplikationer må være et must.

Referencer

1. Hedner U, Glazer S, Pingel K et al. Successful use of recombinant factor VIIa in patient with severe haemophilia A during synovectomy. *Lancet*. 1988;2:1193.

2. Macik BG, Hohneker J, Roberts HR, Griffin AM. Use of recombinant activated factor VII for treatment of a retropharyngeal hemorrhage in a hemophilic patient with a high titer inhibitor. *Am J Hematol.* 1989;32:232-234.
3. Ingerslev J, Feldstedt M, Sindet-Pedersen S. Control of haemostasis with recombinant factor VIIa in patient with inhibitor to factor VIII. *Lancet.* 1991;338:831-832.
4. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis: implications for therapy. *Anesthesiology.* 2004;100:722-730.
5. Butenas S, Brummel KE, Bouchard B.A., Mann KG. How factor VIIa works in hemophilia. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1158-1160.
6. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol.* 1997;99:542-547.
7. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM, III, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma.* 2003;55:886-891.
8. Fenger-Eriksen C, Anker-Moller E, Heslop J, Ingerslev J, Sorensen B. Thrombelastographic whole blood clot formation after ex vivo addition of plasma substitutes: improvements of the induced coagulopathy with fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth.* 2004.
9. Dutton RP, McCunn M, Hyder M et al. Factor VIIa for Correction of Traumatic Coagulopathy. *J Trauma.* 2004;57:709-719.
10. Al Douri M, Shafi T, Al Khudairi D et al. Effect of the administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa; NovoSeven) in the management of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2000;11 Suppl 1:S121-S127
11. 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;361:201-205.
12. Novoseven inom trauma/intensivvård. Novoseven. Regionale koagulationsgruppen. Lunds Universitet. Avd. For koagulationssjukdomar
13. Rationel blodkomponenterapi og anvendelse af NovoSeven på Rigshospitalet. Jakob Steensballe m.fl
14. Harrison DT et al "Low dose"binant Activated Facctor VII Results in Less Blood and Blood Product Use in Traumatic Haemorrhage. *J Trauma* 2005;59:150-154
15. Breborowicz G, Sobieszczyk S, Szymankiewicz M. Efficacy of recombinant activated factor VII in perinatal medicine. *ArchPerinatal Med* 2002; 8: 21-27

16. Bouwmester FA, Jonkhoff AR et al. Successful Treatment of Life-threatening Postpartum haemorrhage with Recombinant Activated Factor VII. *Obst Gyn* 2003; 101: 1174-6
17. Segal S, Shemesh I.Y. Treatment of Obstetric haemorrhage with recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Arch Gynecol Obstet.* 2003; 268:266-267
18. Price G, Kaplan J, Skowronski G. Use of recombinant factor VIIa to treat life-threatening non-surgical bleeding in a post-partum patient. *Br J Anaesth* 2004 93(2): 298-300
19. Macphail S, Talks K. Massive post-partum haemorrhage and management of disseminated intravascular coagulation. *Curr Obstet Gynecol.* 2004 14, 123-131
20. Boehlen F, Morales MA et al. Prolonged treatment of massive postpartum haemorrhage with recombinant factor VIIa: case report and review of the literature. *BJOG.* 2004; 111: 284-87