

# Hæmostaseundersøgelse og behandling ved kritisk blødning

*Jørn Dalsgaard Nielsen, Københavns Amts Trombosecenter & Koagulationslaboratorium  
Amtssygehuset i Gentofte, 2900 Hellerup*

## Definition

Ved kritisk blødning forstås blødning, som er potentielt invaliderende eller livstruende på grund af blødningens lokalisation (fx intrakranielt) eller blodtabets størrelse (massiv blødning). Ved massiv blødning forstås et blodtab, som har medført transfusion af >25 enheder af blodprodukter (erythrocytkoncentrat, trombocytikoncentrat, friskfrosset plasma (FFP)), eller vedvarende blødning på >250 ml/time gennem flere timer trods relevant substitutionsterapi.

## Undersøgelser

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, D-dimér og antitrombin. Analyseresultaterne anvendes til at vejlede ved valg af behandling, og prøverne gentages i det omfang, det findes relevant at kontrollere det biologiske respons på behandlingen.

### *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 kun medfører beskedent 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 koagulopatis. 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 petekker og ekkymoser. Vi har ingen gode rutineanalyser til påvisning af trombocytdysfunktion ved normalt trombocytaltal. 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 trombocytaltal, 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 arvelig teleangiectasi kan være ledsaget af blødningstendens. Diagnosen stilles ved objektiv undersøgelse og billediagnostiske 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 placentalsøsnig, 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

Tr.tal: Trombocytaltal. Fgn: Fibrinogen. APTT: Aktiveret partiel tromboplastintid. INR: International 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.

# Behandling

## Retningslinier for initial behandling af større, akutte blødninger

1. **Blødningskilden 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 trombocytstal <  $50 \times 10^9/l$  gives 1 portion trombocyt pool pr. 30-40 kg legemsvægt. Derefter suppleres med trombocyt pool vejledt af trombocytstal 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 (Recombine<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 trombocytaltallet 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 trombocytaltallet på ca.  $10 \times 10^9/l$ , men multitransfunderede patienter kan have så høj antitistoftiter, 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  $3 \mu\text{mol/l}$ , hvilket er tilstrækkeligt til normal hæmostase.  
Administration: Hvis fibrinogenkoncentrationen kun ligger lidt under  $3 \mu\text{mol/l}$ , 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  $\mu\text{mol/l}$ .  
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 hæmofilicentrene 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 hæmofilipatienter, 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. efter prostatektomi, ved vaginal blødning i forbindelse med placentaløsning, 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 (Trasylol<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 (Trasylol <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 (Konaktion®) 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®)***

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

faktror 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 hæmofilipatienter. 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:

- Livstruende posttraumatisk blødning.
- Alvorlig postoperativ blødning, fx efter hjertekirurgi, levertransplantation og prostatektomi.
- Alvorlig blødning hos patienter med svær leversygdom.
- Alvorlig blødning hos patienter med erhvervet faktormangel på grund af produktion af faktorspecifikke antistoffer.
- Kritisk blødning hos patienter med alvorlig trombocytopeni eller svær trombocytopeni og insufficient respons på trombocyttransfusion.
- Kritisk blødning under behandling med lavmolekylært heparin eller vitamin K-antagonister, hvor sufficient substitution med FFP indebærer risiko for overfyldning.
- Kritisk blødning under behandling med pentasakkarid eller specifikke trombin-inhibitorer.
- Forebyggelse af postoperativ blødning hos patienter, der er Jehovas Vidner.

Cave: Risiko for trombotiske komplikationer (ses hos 1% af hæmofilipatienter)

Ringeffekt 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 dispenseres 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:  $2\frac{3}{4}$  time hos voksne og  $1\frac{1}{2}$  time hos børn. Halveringstiden forlænges ikke ved nedsat leverfunktion.