

FOREBYGGELSE OG BEHANDLING AF BLØDNING I FORBINDELSE MED KIRURGISKE INDGREB

Jørn Dalsgaard Nielsen

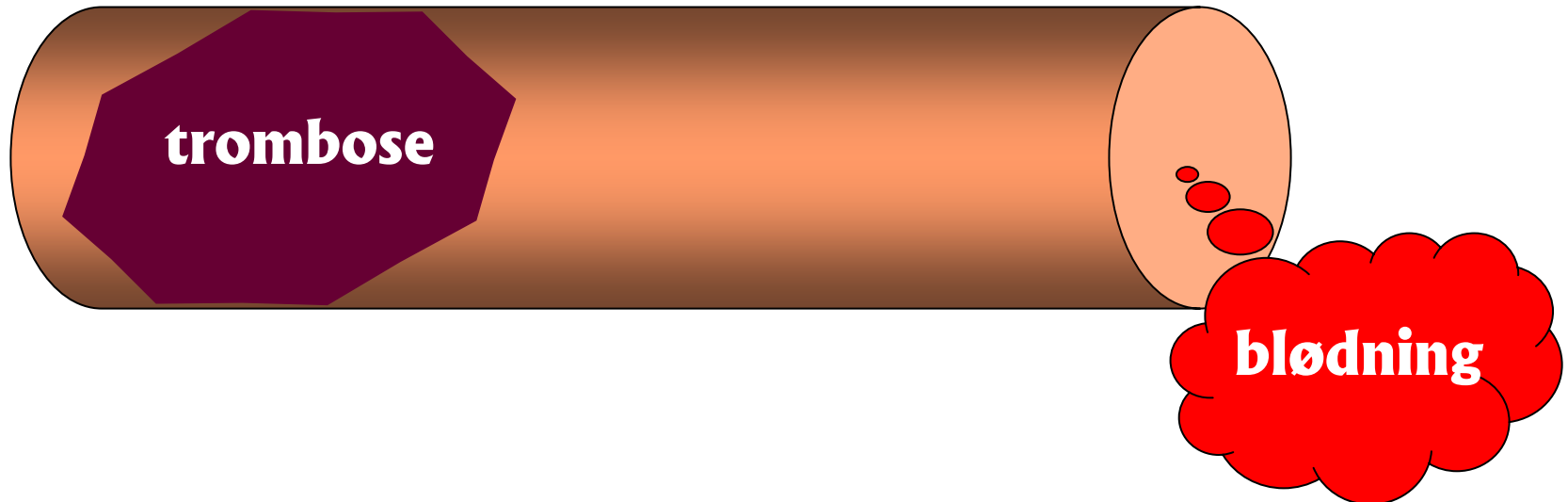
Københavns Amts Trombosecenter &
Koagulationslaboratorium

Amtssygehuset i Gentofte



Normal hæmostase

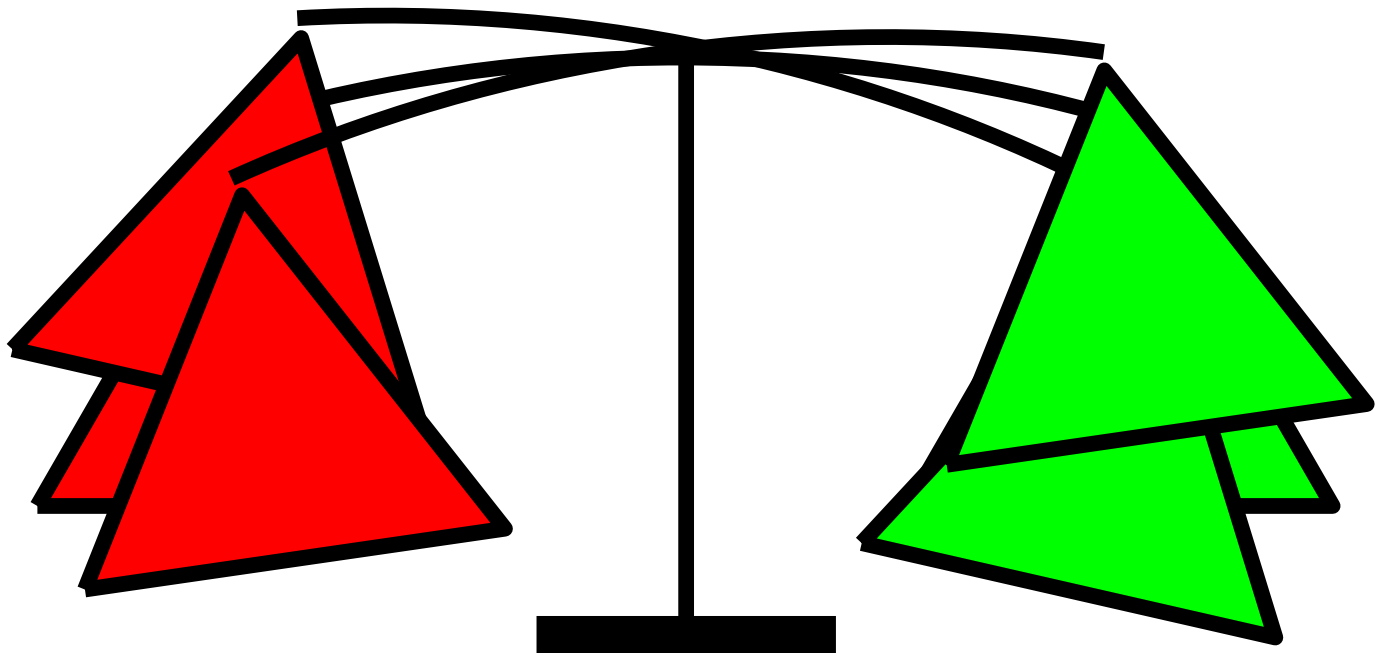
DET HÆMOSTATISKE SYSTEM er organismens redskab til at opretholde karsystemets integritet





Normal hæmostase

NORMAL HÆMOSTASE er en dynamisk balance mellem pro- og antitrombotiske mekanismer



Trombocythæmmere

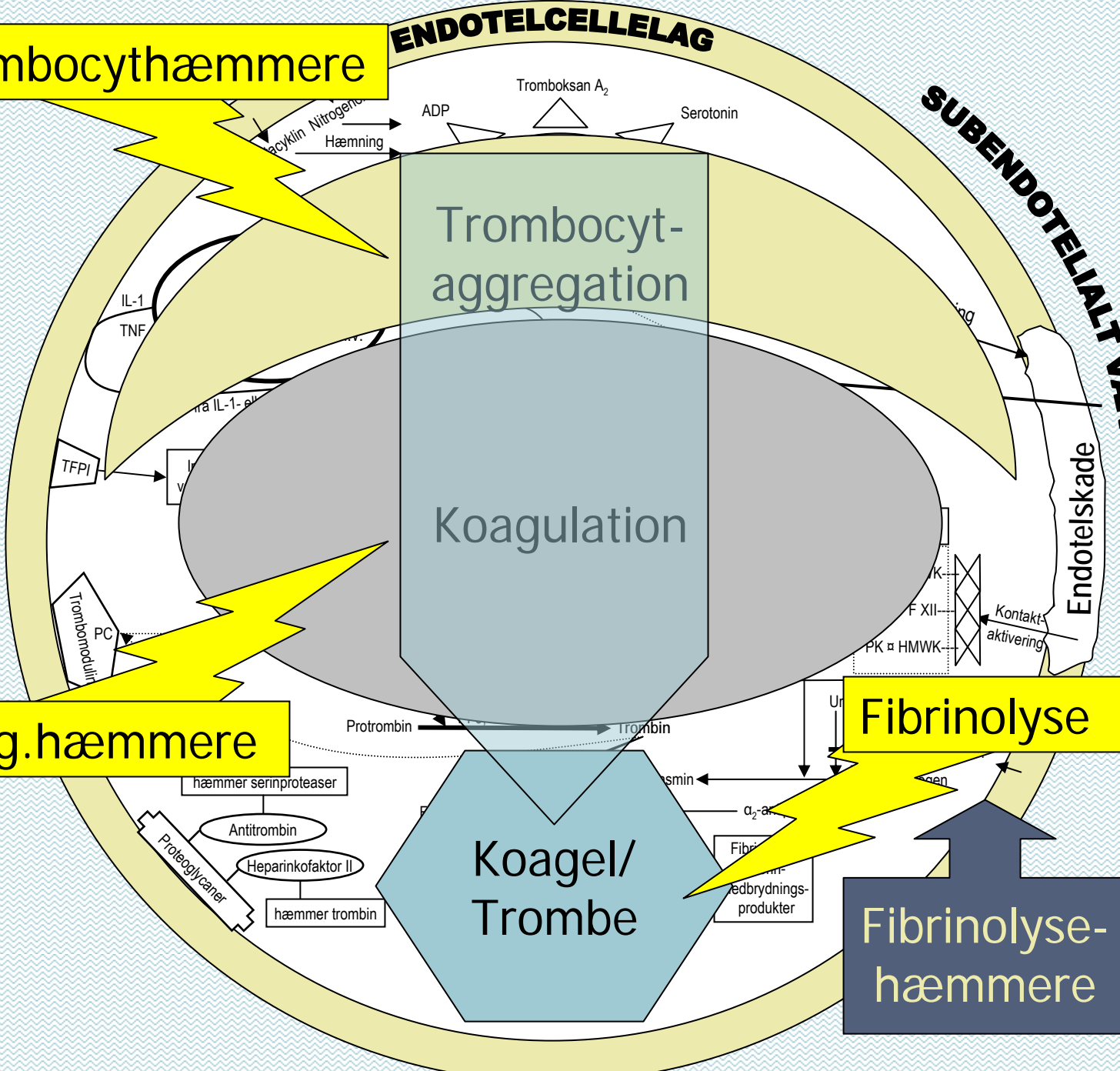
ENDOTELCELLELAG

SUBENDOTELIALT VÆV

Koag.hæmmere

Fibrinolyse

Fibrinolyse-hæmmere



Trombocyt-aggregation

Koagulation

Koagel/
Trombe

Endotelskade

Kontaktaktivering

Protrombin → Trombin

α₂-makroglobulin

Fibrinolyse-produkter

ADP, Tromboksan A₂, Serotonin

IL-1, TNF

TFPI

Trombonodulin, PC

hæmmer serinproteaser

Antitrombin

Heparinkofaktor II

hæmmer trombin

Proteoglycaner

hæmmer IL-1-aktivering

Nitrogenoxyd, Hæmning

Ur

Fibrinolyse-hæmmere



Årsager til blødning

- Hæmostasedefekter

- ◆ Trombocytdefekter

- Trombocytopenier
- Trombocytopatier

- ◆ Koagulationsdefekter

- Faktormangel
- Antikoagulans

- ◆ Hyperfibrinolyse

- Øget plasmindannelse
- Antiplasminmangel

- Vaskulære årsager

- ◆ Karsygdomme

- Malformationer
- Bindevævssygdomme

- ◆ Inflammatoriske tilstande

- Endogene
- Eksogene

- ◆ Traumer

- Kirurgi
- Andre traumer



Årsager til blødningstendens

- Medfødt blødningstendens
- Erhvervet blødningstendens
 - ◆ Sygdomsbetinget
 - ◆ Medikamentelt betinget



Medfødt blødningstendens

Koagulopati	Mangel på	Prævalens pr 1 mio.	Arv
Hæmofili A	FVIII:C	50	X-bundet recessiv
von Willebrands sygdom	vWF	50	Autosomal dominant
Hæmofili B	FIX	5	X-bundet recessiv
Faktor XI mangel	FXI	1	Autosomal dominant
Øvrige koagulopatier	div.	<1	-



Medfødt blødningstendens

- Andre medfødte hæmostaseforstyrrelser:
 - ◆ Trombocytdefekter (-penier/-patier)
 - ◆ Vaskulære malformationer
 - f.eks. hereditær teleangiectasi (Prævalens: 150 per 1 mio.)

Erhvervet blødningstendens

Sygdomsbetinget



- Svær leversygdom
 - ◆ Koag.faktor II+VII+IX+X nedsat
- Svær nyresygdom
 - ◆ Von Willebrand-lignende defekt
- Trombocytsygdomme
 - ◆ Trombocytopeni eller -pati
- Autoimmunsygdomme
 - ◆ Kan have antistoffer mod koag.faktorer

Erhvervet blødningstendens

Medikamentelt betinget



- **Fibrinolysebehandling**
 - ◆ Indirekte plasminogenaktivatorer
 - Streptase[®]
 - ◆ Direkte plasminogenaktivatorer
 - Actilyse[®], Metalyse[®], Rapilysin[®]
- **Antikoagulationsbehandling**
 - ◆ Ufraktioneret heparin
 - Heparin "Leo"
 - ◆ Lavmolekylært heparin
 - Fragmin[®], Innohep[®], Klexane[®], Clivarin[®]
 - ◆ Pentasccharid
 - Arixtra[®]
 - ◆ Vitamin K-antagonister
 - Marevan[®], Marcoumar[®]

Erhvervet blødningstendens

Medikamentelt betinget



- **Naturlige antikoagulantia**
 - ◆ Antitrombin
 - Atenativ[®], Antitrombin III "Baxter"
 - ◆ Protein C
 - Ikke-aktiveret: Ceprothin[®]
 - Aktiveret: Xigris[®]
- **Trombocythæmmere**
 - ◆ Acetylsalicylsyre
 - Magnyl[®] etc.
 - ◆ ADP-receptorhæmmere
 - Plavix[®]
 - ◆ Glycoproteinreceptorhæmmere
 - ReoPro[®], Aggrestat[®], Integrillin[®]
 - ◆ Prostacyklinanaloger
 - Flolan[®], Ilomedin[®]

Erhvervet blødningstendens

Medikamentelt betinget



Andre årsager:

- Dextraner
 - Macrodex[®], Rheomacrodex[®], RescueFlow[®]
- Interagerende lægemidler ved oral AK-behandling
- Lægemiddelinduceret trombocytopeni
 - ◆ Induceret trombocytopeni
 - ◆ Induceret trombocytopeni

Skøn over prævalens af blødningstendens



● Medfødt blødningstendens	600
● Erhvervet blødningstendens	
◆ Sygdomsbetinget	2.000
◆ Medikamentelt betinget	
■ Vitamin K-antagonister	45.000
■ Lavmolekylære hepariner	1.000
■ Acetylsalicylsyre	90.000
■ ADP-receptorhæmmere	1.500

Blødningstendens

Afhængighed af blodets sammensætning



Trombocytal (mia/l)	Koag.faktorer (%)	Grad af blød- ningstendens
200	100	Normal
100	50	Normal

Blødningstendens

Afhængighed af blodets sammensætning



Trombocytal (mia/l)	Koag.faktorer (%)	Grad af blød- ningstendens
200	100	Normal
100	50	Normal
50	25	Let

Blødningstendens

Afhængighed af blodets sammensætning



Trombocytal (mia/l)	Koag.faktorer (%)	Grad af blødningstendens
200	100	Normal
100	50	Normal
50	25	Let
25	10	Moderat

Blødningstendens

Afhængighed af blodets sammensætning



Trombocytal (mia/l)	Koag.faktorer (%)	Grad af blødningstendens
200	100	Normal
100	50	Normal
50	25	Let
25	10	Moderat
<10	<5	Svær

Hvad gør man ved mistanke om BLØDNINGSTENDENS?????



- Anamnese vigtig!
 - ◆ Spontane blødninger?
 - ◆ "Altid"?/Nytilkommen?
 - ◆ Blødning ved tidligere oper.
 - ◆ Kvinder: menstr./fødsler
- Er patienten undersøgt for blødningstendens?
 - ◆ Hvad viste undersøgelsen?
- Blødningsrisikoen ved det påtænkte indgreb?

Litteratur:

Treatment of patients with bleeding disorder. *Patton LL, Ship JA.* Dent Clin North Am 1994;38:465-82

Screening for BLØDNINGSTENDENS



- Standardscreening
 - ◆ Trombocytal
 - ◆ Aktiveret partiel tromboplastintid (APTT)
 - ◆ Faktor (II+VII+X) / INR
- Ved mistanke om trombocytopeni suppleres med:
 - ◆ Kapillærblødningstid
- Specialanalyser udføres normalt kun ved abnorm screening eller familiær blødningstendens.

Oversigt over hæmostasemidler



.Midler til topisk anvendelse

- Gelatinesvamp (Spongostan[®])
- Kollagenprodukter (Avetine[®])
- Oxycellulosegaze (Surgicel[®])
- Adrenalongaze (Stryphon[®])
- Vævsklæber (Tisseel[®])

.Kirurgisk hæmostase

.Transfusion af blodkomponenter

- Friskfrosset plasma (FFP)
- Trombocytpool
- Fibrinogenkoncentrat
- Andre faktorkoncentrater
- Faktor VIII (Haemate[®])
- Faktor IX (Immunine[®])
- Delvist aktiverede faktorer (Feiba[®])

.Farmakologiske hæmostasemidler

- Fibrinolysehæmmende midler
 - Aprotinin (Trasylol[®])
 - Tranexamsyre (Cyklokapron[®])
- Protaminsulfat
- Vitamin K (Konaktion[®], Menadion)
- Desmopressin (Octostim[®])

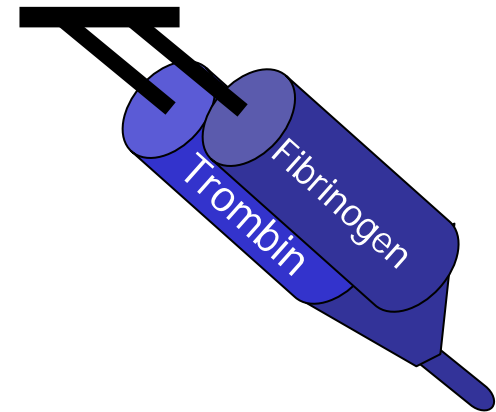
.Genteknologisk fremstillede plasmaprodukter

- Rekombinant humant faktor VIII (Recombinate[®], ReFacto[®])
- Rekombinant humant faktor IX (BeneFix[®])
- Rekombinant humant aktiveret faktor VIIa (NovoSeven[®])



Anvendelse af fibrin klæber

- Fibrin klæber (Tisseel[®]) er virusinaktiveret trombin og fibrinogen, som leveres i en dobbeltcylindret sprøjte med én studs.
- Når sprøjten tømmes blandes de to komponenter og fibrinogenet polymeriserer til fibrin.
- Effektiv vævslim, men dyr: 1000 kr pr. ml.



Hæmostasemidler til topisk anvendelse



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.



Midler til lokal hæmostase

- Gelatinesvamp (Spongostan[®])
 - ◆ absorberbar
- Collagenprodukter (Avetine[®])
 - ◆ absorberbar
- Oxycellulosegaze (Surgicel[®])
 - ◆ absorberbar
- Adrenalonkompres (Stryphnon[®])
 - ◆ ikke absorberbar
- Fibrinklæber (Tisseel[®])
- Tranexamsyre (Cyklokapron[®])

Anvendelse af tranexamsyre ved tand- og kæbekirurgiske indgreb på bløderpatienter



- Dansk undersøgelse:
 - ◆ Effect of local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophiliacs undergoing oral surgery. *Sindet-Petersen S, Stenbjerg S. J Oral Maxillofac Surg 1986;44:703-7*
- Tre grupper:
 - ◆ A. Fuld faktorsubstitution + systemisk tranexamsyre
 - ◆ B. Som A. + lokal tranexamsyre
 - ◆ C. Faktorsubstitution til 10% + lokal tranexamsyre
- Undersøgelsen viste, at mundskylning med tranexamsyre var mere effektivt end systemisk behandling og tillod indgreb ved et faktorniveau på kun 10%

Anvendelse af tranexamsyre ved tand- og kæbekirurgiske indgreb på bløderpatienter



- **Nyere undersøgelse:**
 - ◆ Local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophiliac children undergoing dental extraction. *Waly NG*. Egypt Dental J 1995;41:961-8
- **Undersøgelsen viste, at postextraktionsblødning optrådte hos:**
 - ◆ 8,4% af patienter, som fik mundskylning med tranexamsyre
 - ◆ 75% af patienter, som ikke fik denne behandling.



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 (40%).



Friskfrosset plasma (FFP)

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.



Friskfrosset plasma (FFP)

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 stille 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 $5-10 \times 10^9/l$, men multitransfunderede patienter kan have så høj antitstoftiter, 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.



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

Tranexamsyre (Cyklokapron[®]) hæmmer kompetitivt binding af plasminogen og plasmin til fibrin.

Aprotinin (Trasylo[®]) er en serinproteasehæmmer, som primært hæmmer plasmin, mens koagulationsfaktorerne påvirkes i mindre grad.

Fibrinolysehæmmere



Administration

Inj. tranexamsyre (Cyklokapron[®]) 1 g i.v.; kan gentages hver 4.-6. time, eller inj. aprotinin (Trasylol[®]) 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[®]): 90 minutter.

Aprotinin (Trasylol[®]): 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.



Protaminsulfat

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.



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.

Desmopressin (Octostim[®])



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.



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 $<1,5$.



Vitamin K

Administration

Indgift af 10 mg vitamin K, intravenøst (Konakion[®]) 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.

Patienter i antikoagulationsbehandling



- Patienter i AK-behandling er ikke blot patienter med en påført blødningstendens
- Det er patienter, som primært har en øget risiko for blodpropssygdom
- Ved planlagte operative indgreb må risikoen for blødningskomplikation under opretholdt AK-behandling derfor afvejes mod risikoen for tromboembolisk komplikation ved ophævet AK-behandling
- Kodeord: RISIKOVURDERING

Risikovurdering af patienter i AK-behandling (I)



Hvis en patient i AK-behandling skal have foretaget en invasiv procedure, skal en række risici afvejes mod hinanden:

1. Risikoen for alvorlige følger efter blødningskomplikation ved indgreb under aktiv AK-behandling over for risikoen for tromboemboliske sequelae ved indgreb under afbrudt behandling.
2. Risikoen for ugunstigt forløb ved udsættelse af et indgreb til ophør med temporær AK-behandling over for risikoen for komplikationer ved udførelse af indgrebet straks.
3. Risikoen for ugunstigt forløb ved at vælge en non-invasiv (men måske mindre sikker eller effektiv) metode fremfor den planlagte invasive procedure

Risikovurdering af patienter i AK-behandling (II)



Risikoen for **blødningskomplikationer** i forbindelse med en invasiv procedure afhænger primært af **INR** og procedurens art, mens risikoen for **tromboemboliske komplikationer** først og fremmest afhænger af patientens **grundmorbus**.

Ved pause med AK-behandling vil patienter med **mekaniske hjerteklapper** generelt have højere tromboembolisk risiko end andre patienter i AK-behandling. Hos disse patienter er det derfor vigtigt, at en eventuel pause bliver så kort som muligt, og at INR ikke nedsættes mere end højst nødvendigt for indgrebet.

Modsat vil patienter med **atrieflimren** kun have ringe risiko for tromboembolisk komplikation ved pause i AK-behandlingen, og disse patienter bør derfor ikke udsættes for unødigt risiko for blødning ved indgreb under aktiv AK-behandling eller efter utilstrækkelig pause til passende fald i INR.

Risikovurdering af patienter i AK-behandling (III)



Patienter, som er i AK-behandling for **venøs tromboembolisk sygdom**, har betydelig risiko for progression af den tromboemboliske proces, hvis der holdes pause med AK-behandlingen inden for **de første 1-2 måneder** efter trombosens opståen.

Hos disse patienter bør invasive procedurer inden for de første måneder derfor udsættes, med mindre akut eller subakut intervention skønnes indiceret.

Hvis det skønnes nødvendigt at gennemføre den invasive procedure under de første måneders AK-behandling, bør patienten under pausen med oral AK-behandling have **heparin**, hvor dosis nedreguleres fra terapeutisk dosis til profylaksedosis i forbindelse med indgrebet.

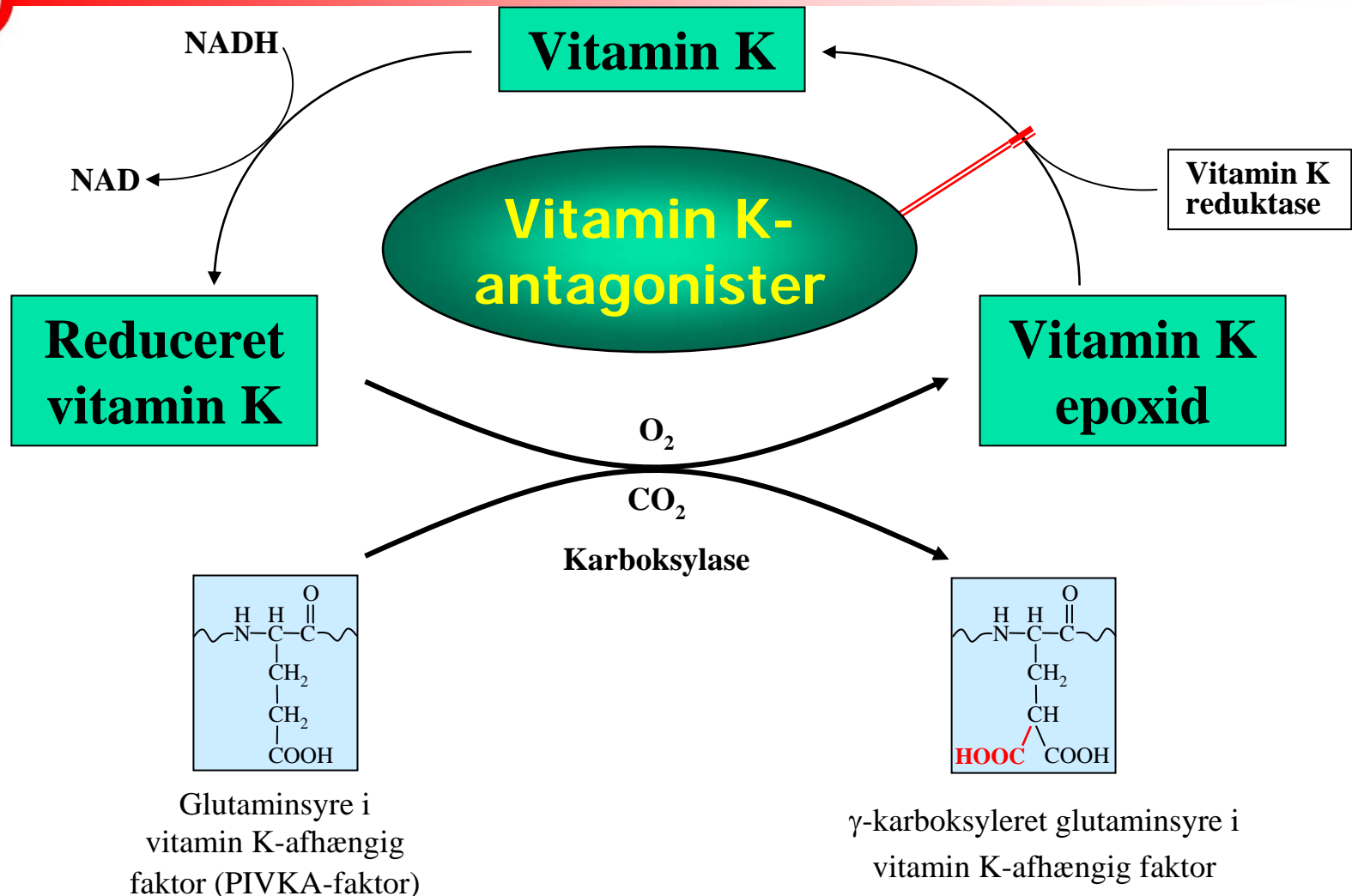
Indgrebet udføres tidligst 12 timer efter sidste terapeutiske dosis af heparin-præparatet. Profylaksedosis gives 6-8 timer efter indgrebet.

Virkning af vitamin K-antagonister (I)



- Vitamin K er nødvendig for dannelsen af koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X
- Vitamin K-antagonister hæmmer kroppens regeneration af vitamin K og hæmmer derved dannelsen af de nævnte faktorer

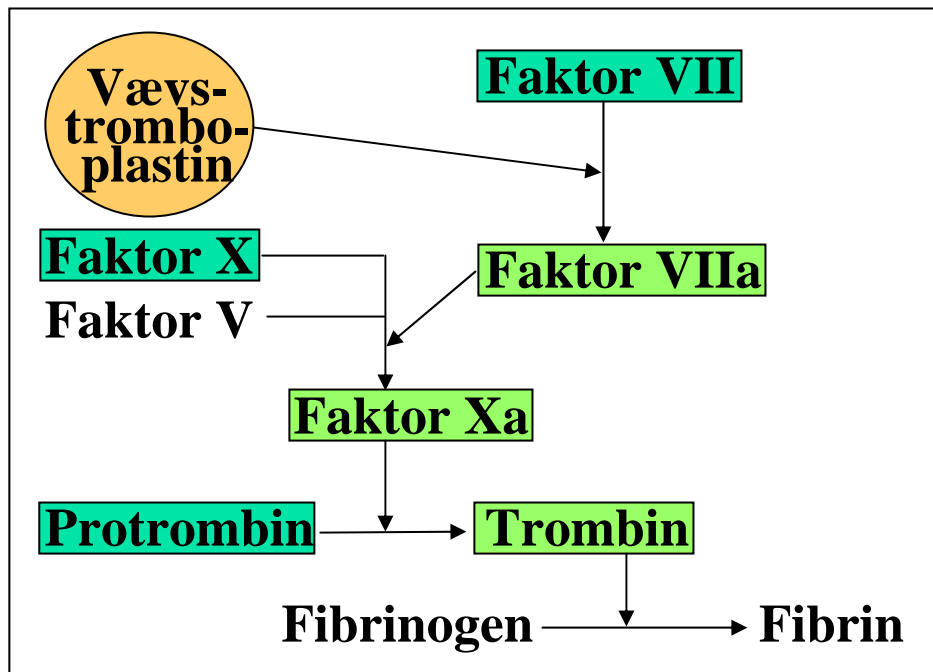
Virkning af vitamin K-antagonister (II)



Analyser til monitorering af AK-behandling (I)



Effekten af VKA på koagulationssystemet kan undersøges ved bestemmelse af det eksterne koagulationssystems funktion. Princippet ved analysen er, at faktor VII i blodprøven aktiveres ved tilsætning af vævstromboplastin (engelsk: tissue factor).



Vitamin K-afhængige faktorer: ■ Proenzym ■ Aktiveret faktor

Da der i processen indgår tre vitamin K-afhængige faktorer, vil tiden til fibrindannelse (*protrombintiden*) være meget følsom for koncentrationen af vitamin K-afhængige faktorer.

VKA-behandling vil forlænge protrombintiden.

Analyser til monitorering af AK-behandling (II)

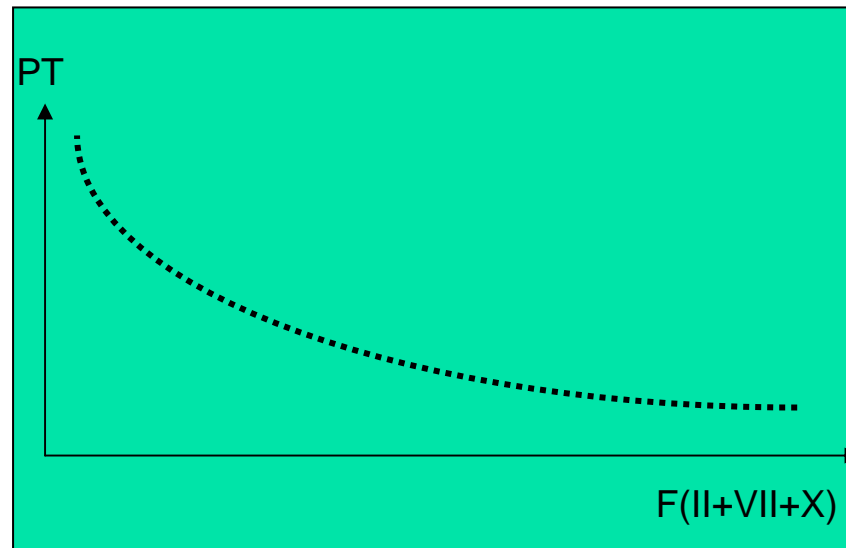


Protrombintiden (PT) er det antal sekunder, som det tager for en blodprøve at koagulere efter tilsætning af vævstromboplastin.

PT var den analyse, som man oprindeligt brugte til kontrol af AK-behandling, idet man under behandlingen stilede efter 2-3 gange forlængelse af normal PT.

Alle senere analysemetoder (f.eks.: PP, faktor(II+VII+X) og INR) er modifikationer af PT.

Analyser til monitorering af AK-behandling (III)



I mange år har det i Danmark været almindeligt at omregne protrombintiden til faktorkoncentration (faktor(II+VII+X)).

Problem: Samme blodprøve kunne give vidt forskellige resultater ved undersøgelse i forskellige laboratorier.

Analyser til monitorering af AK-behandling (IV)



Omregning af PT til relativ faktorkoncentration har stort set kun været anvendt i Skandinavien. I næsten alle andre lande har man ved kontrol af AK-behandling anvendt PT-ratio: $PT_{\text{Patient}}/PT_{\text{Normal}}$.

Da man skulle udvikle en forbedret metode til kontrol af AK-behandling, skete det ved ækvilibrering af PT-ratio over for en international standard. Ved ækvilibreringen korrigeres både for forskelle i tromboplastinreagensernes og analyseinstrumenternes følsomhed.

Den korrigerede ratio har fået betegnelsen INR (International Normaliseret Ratio)

Analyser til monitorering af AK-behandling (V)



INR er i løbet af de sidste tyve år gradvis blevet taget i brug verden over som den bedst egnede metode til kontrol af AK-behandling.

$$\text{INR} = (\text{PT}_{\text{patient}} / \text{PT}_{\text{normal}}) \text{ISI}$$

International
Sensivitets
Indeks



Anvendelse af INR

	Terapeutisk niveau
Mitralklapprotese, Aortaklapprotese+risikofaktorer	2,5 – 3,5
Andre indikationer	2,0 – 3,0



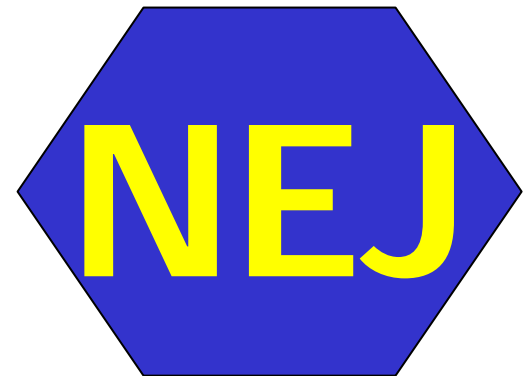
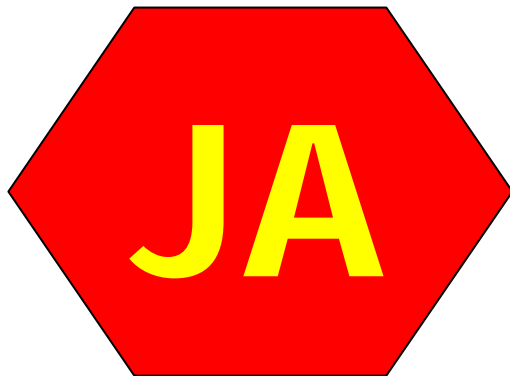
Anvendelse af INR

INR-niveau	Blødningstendens
<1,5	Normal
1,5-2,0	Let; de fleste operationer kan udføres
2,1-3,0	Moderat; kræver overskueligt oper.felt
3,1-4,0	Middelsvær; operation frarådes
>4,0	Svær; operation kun på vital indikation

Operation på patienter i AK-behandling



Skal patienten holde pause med AK-behandling?



Tandbehandling på patienter i AK-behandling



Sygehistorie:

48-årig kvinde med mitralklapsprotese får af sin tandlæge besked på at holde pause med Marevan i en uge inden en tandekstraktion.

Efter fem dages pause med Marevan mister patienten pludselig synet på højre øje.

Øjenundersøgelse viser emboli i a. centralis retinae dxt.

Tandbehandling på patienter i AK-behandling



- Tandbehandling kan normalt udføres under opretholdt AK-behandling
- Man bør dog sikre sig, at INR ikke er over terapeutisk niveau
- Lokalbehandling med tranexamsyre anbefales

Souto et al. J Maxillofac Surg 1996;54:27-32

Tandbehandling på patienter i AK-behandling



Sindet-Pedersen et al.: Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. N Engl J Med 1989;320:840-3

- 19 ptt.: Tranexamsyre 10 ml 5%-opløsning, mundskylning 4 gange dgl. i en uge
- 20 ptt.: Mundskylning med placebo
- Postoperativ blødning:
 - ◆ 1 af 19 tranexamsyrebehandlede
 - ◆ 10 af 20 placebobehandlede

Operation af patienter i AK-behandling



Skal patienten holde pause med AK-behandling?

Atrieflimren Venetrombose Hjerteklapprotese

JA

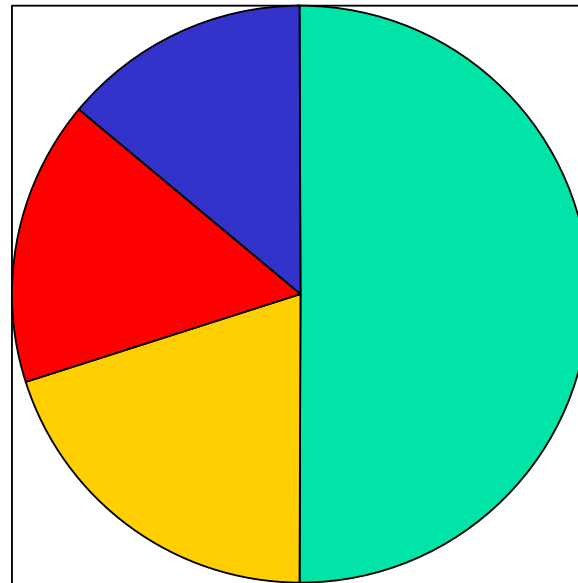
MÅSKE

NEJ



Anvendelse af AK-behandling

- 2001: Ca. 40.000 patienter i Danmark



■ Atrieflimren ■ VTE ■ Mek.hjerteklapper ■ Andre

Pause med AK-behandling



**Fald i
INR-enheder
per dag**

Marevan 0,5 – 1,0

Marcoumar 0,1 – 0,3

Planlagt operation af en patient i AK-behandling, hvor indgrebet kræver lav INR



- Hvis patienten er i Marevanbehandling, afventes spontant fald i INR til subterapeutisk niveau, dvs
- Pause med Marevan i 2-4 dage
- Længst pause hos patienter, der får lav dosis (median dosis er omkring 5 mg dgl.)
- Hvis patienten får Marcoumar, vælger man til patienten med lav tromboserisiko at holde ca. 1 uges pause, og til patienter med høj tromboserisiko at neutralisere behandlingen med en beregnet dosis K-vitamin.

Planlagt operation af en patient i AK-behandling, hvor indgrebet kræver lav INR



- INR bestemmes 36 timer før det planlagte indgreb. Man finder fx: 3,0
- Ønsket INR, fx: 1,5
- Dosis af vitamin K bestemmes af følgende formel:
$$\text{Vit. K-dosis i mg} = 16 - 17 * (\text{ønsket INR} / \text{aktuel INR})$$
- *Under hele forløbet skal patienten tage sin planlagte daglige vedligeholdelsesdosis!*
Derved kommer patienten hurtigere i terapeutisk niveau efter indgrebet

Akut operation af en patient i overdoseret AK-behandling



- AK-behandling kan neutraliseres ved indgift af vitamin K
- Virkningen af vitamin K indsætter langsomt
- Begyndende virkning ses efter ca. 6 timer, men fuld effekt ses først efter halvandet døgn!
- Hvis akut operation er påkrævet, må der derfor gives plasmainfusion for hurtigt at ophæve virkningen af AK-behandlingen.

Akut operation af en patient i overdoseret AK-behandling



- Dosis af friskfrosset plasma: 15 ml/kg
- Ved svær hjerteinsufficiens eller ekstrem INR (>6):
 - ◆ Udskiftningstransfusion
 - ◆ Protrombinkomplekspræparat
 - ◆ NovoSeven[®]

Dysregulering af AK-behandling efter operationer



- De fleste analgetika øger effekten af vitamin K-antagonister
- Bredspektrede antibiotika og svampemidler kan øge virkningen af vitamin K-antagonister
- Nedsat fødeintagelse efter operation kan også nødvendiggøre reduktion af dosis af AK-medicin

Acetylsalicylsyre og blødningsrisiko



- ASA giver en irreversibel hæmning af trombocytternes evne til at danne tromboxan
- En enkelt dosis ASA (>50 mg) vil derfor påvirke trombocytfunktionen, indtil samtlige trombocytter er udskiftet (10 dage)
- Indtagelse af ASA medfører en fordobling af risikoen for blødningskomplikationer hos:
 - ◆ Ikke-kirurgiske patienter
 - ◆ Patienter, som gennemgår hjerteoperation
 - ◆ Fødende kvinder

Acetylsalicylsyre og blødningsrisiko



- Behandling med ASA bør generelt undgås i forbindelse med kirurgiske indgreb
- Undtagelse: Patienter med iskæmiske sygdomme, hvor tromboseprofylakse med ASA er indiceret
- NSAID af typen cox-1-hæmmere giver reversibel hæmning af trombocytterne og må formodes ved gentagne doseringer at give samme blødningproblemer som ASA

Rekombinant humant faktor VIIa (NovoSeven[®])



Registreret indikation

Blødningsepisoder og kirurgi hos patienter med inhibitorer over for koagulationsfaktorer (F VIII eller F IX).

Senere undersøgelser har vist, at lægemidlet kan anvendes ved mange tilfælde af kritisk blødning, hvor de tidligere nævnte midler har utilstrækkelig effekt eller ikke kan anvendes.

Rekombinant humant faktor VIIa (NovoSeven®)



Potentielle indikationer

- 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 trombininhibitorer.
- Forebyggelse af postoperativ blødning hos patienter, der er Jehovas Vidner.

Rekombinant humant faktor VIIa (NovoSeven[®])



Cave

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

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.

Rekombinant humant faktor VIIa (NovoSeven[®])



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

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