

# NovoSeven ved massive, ukontrollable, livstruende blødninger hos ikke-blødere

2. ÅRGANG - NUMMER 1 - APRIL 2003

## Sammenfatning:

- *Rekombinant, aktiveret Faktor VII (rFVIIa) præparatet NovoSeven® er et intravenøst lægemiddel, registreret til anvendelse i forbindelse med blødningsepisoder eller kirurgiske indgreb alene hos blødere. Gennem de seneste år har det imidlertid fundet anvendelse bl.a. ved massive, livstruende, ukontrollable blødningsepisoder – uanset årsagerne til disse – hos ikke-blødere.*
- *Anvendelsen af NovoSeven er ikke en erstatning for de sædvanlige tiltag ved massive blødninger. Det er en supplerende behandling, der har til formål at bringe situationen under kontrol, og dermed redde patienten i en livstruende situation.*
- *Antallet af dødsfald forårsaget af forblødning anslås til ca. 1000 om året i Danmark. En vis endnu ukendt del af disse dødsfald vil sandsynligvis kunne forhindres ved anvendelsen af NovoSeven som hjælpemiddel i behandlingen.*
- *Der foreligger ikke kontrollerede forsøg, som omhandler effekten af NovoSeven for ikke-blødere i livstruende situationer, men der er publiceret en række tilfælde, hvor produktet har været anvendt med positivt resultat.*
- *Anvendelsen af NovoSeven synes kun sjældent at give anledning til alvorlige bivirkninger i form af trombedannelser eller emboli. Omfanget af disse bivirkninger hos ikke-blødere er på nuværende tidspunkt utilstrækkeligt dokumenteret, hvilket dog kan være acceptabelt, hvor NovoSeven anvendes som sidste mulighed i forsøg på at redde patientens liv.*
- *Der er for nylig publiceret et lille kontrolleret studie vedr. profylaktisk anvendelse af NovoSeven i forbindelse med prostatakirurgi. En profylaktisk indikation kan betyde en endog meget udbredt anvendelse af NovoSeven, men stiller store krav til sikkerheden. Dette varsel omhandler imidlertid kun den akutte brug af NovoSeven.*

## Problemet

Massive, ukontrollable blødninger er en tilstand, der oftest fører til døden ved forblødning. Det massive blodtab kan blandt andet medføre lavt eller ustabil blodtryk og utilstrækkelig ilttransport. Væsentligt er det også, at blodets evne til at størkne ofte sættes over styr, da en del af de for koagulationen nødvendige stoffer i blodet går tabt.

Ved massive blødninger forstår vi i dette varsel akutte blødninger, der i løbet af kort tid har krævet mange transfusioner, typisk svarende til patientens samlede blodvolumen eller mere. Disse blødninger kan skyldes alvorlige ulykker, eller kan opstå i forbindelse med kirurgiske indgreb eller visse sygdomme, f.eks. blødende åreknuder i spiserøret.

Antallet af ulykker med døden til følge i Danmark er ca. 2.500 om året (1). Heri er indregnet behandlingskomplikationer, f.eks. i forbindelse med kirurgi. Omkring 40% af dødeligheden ved disse ulykker skyldes forblødning (2). Antallet af massive blødninger med døden til følge anslås derfor til ca. 1.000 om året.

Af de blodtransfusioner (erythrocytportioner), der i 2002 blev givet i H:S til patienter fra andre end onkologiske og hæmatologiske afdelinger, er over 25% brugt på patienter, der har fået 30 portioner eller derover (gennemsnit 56 portioner) (3). Disse patienter har for langt de flestes vedkommende haft massive blødninger.

Ikke alle patienter med massive blødninger står til at redde. Der kan for eksempel være tale om så svære traumer mod hovedet, at patienten ikke har mulighed for at overleve uanset om blødningen standses eller ej.

### Nuværende behandling

Behandlingen af massive blødninger har til formål at sikre den fortsatte cirkulation, herunder at opretholde blodtrykket og ilttransporten, samt at genetablere blodets sammensætning. Behandlingen består derfor dels i at bringe blødningen til standsning (hæmostase), dels i at erstatte det opståede blodtab.

Den mekaniske standsning af blødningen sker ved underbinding, elektrokoagulation, kompression, forbindelse mv., eventuelt suppleret med koagulationsfremmende hjælpemidler (f.eks. gelatinesvamp) mv.

Sideløbende hermed skal blodtabet erstattes. Ved massive blødninger mister blodet blandt andet en række af de komponenter, der er nødvendige for koagulationen. Der tilføres derfor såvel erythrocyter, trombocytter som frisk-frosset plasma efter principperne i Sundhedsstyrelsens vejledning om behandling med blod, blodkomponenter mv. (4).

Behandlingen af massive blødninger er ikke alene ressourcekrævende i form af blodkomponenter, men vil ofte også optage operationsstue og operations- og anæstesipersonale i et længere tidsrum.

### Ny behandling

Rekombinant, aktiveret Faktor VII (rFVIIa) markedsføres som præparatet NovoSeven®, med indikationen blødningsepisoder hos patienter med medfødt eller erhvervet hæmofili (blødersygdom) (5).

Produktet er fremstillet uden anvendelse af humant blod eller væv, men ud fra genmanipulerede hamsterceller og med kvægserum som dyrkningsmedium.

I en række tilfælde med massive blødninger, der ikke kunne kontrolleres og derfor var livstruende, har læger i en række lande - som en sidste udvej - anvendt NovoSeven hos patienter, der ikke led af hæmofili (6-17).

I de beskrevne tilfælde bestod behandlingen typisk i en enkelt bolusinjektion af NovoSeven. Der har været anvendt doseringer fra omkring 30 µg/kg legemsvægt (10) til over 200 µg/kg (6). Derefter aftog blødningen eller stoppede helt, typisk efter 5-15 minutter (6;8;11). Vanlig hæmostatisk behandling og erstatningsterapi blev normalt givet både under og efter behandlingen. Der var således tale om et supplement til den vanlige behandling.

I nogle tilfælde blev behandlingen suppleret med yderligere én eller flere doser, for eksempel hvor den mekaniske blødningstandsning ikke havde været effektiv nok (9).

Det er – også under behandlingen med NovoSeven – væsent-

ligt at fastholde de sædvanlige behandlingsprincipper, som angivet i Sundhedsstyrelsens vejledning (4).

### Anvendelse i Danmark

NovoSeven har været markedsført til behandling af blødningsepisoder siden 1996 (18), men kun med anvendelse ved medfødt eller erhvervet blødersygdom som registreret indikation (5).

Herudover har det i mindre omfang været anvendt i akutte situationer på Skejby Sygehus, Rigshospitalet og Gentofte Sygehus (19). Omfanget har hidtil været ret begrænset. Således har det i Vestdanmark været anvendt i mindre end 20 tilfælde i 2002. Det drejede sig om massive, ukontrollable blødninger bl.a. ved åben hjertekirurgi, karkirurgi, blødende esophagus-varicer, blødning efter fødsel, samt traumer (19).

### Evidens

Der foreligger ikke klinisk kontrollerede forsøg vedrørende brug af NovoSeven ved massive, livstruende blødninger hos ikke-blødere. Det ligger i sagens natur, at man etisk næppe kan forsvare at lave randomiserede, kontrollerede undersøgelser i disse situationer, hvor livet står på spil, og andre muligheder er udtømt.

Der er imidlertid en række kasuistikker eller samlede resultatopgørelser, der peger på at man med fordel kan anvende NovoSeven som en sidste udvej i forbindelse med massive blødninger (6-15;20). Disse viser et mønster, der peger på markante resultater i form af hurtig kontrol med blødningen i en ellers håbløs situation. Eksempelvis en systematisk dataopsamling vedrørende den omhandlede brug af NovoSeven til syv traumepatienter med massiv blødning og stort transfusionsbehov (6). Der var givet mellem 25 og 49 erythrocytportioner pr. patient. Behandlingen resulterede i signifikant nedsat transfusionsbehov (yderligere kun 1-2 erythrocytportioner), forbedrede laboratoriemål for blødning (protrombintid, aktiveret partiel tromboplastin tid, FVII niveau). Fire af de syv patienter overlevede, medens tre døde af andre årsager end blødning eller tromboemboli (shock, hypothermi, sepsis og leversvigt).

Et af de uafklarede emner er doseringen. Anvendelsen i de kasuistiske meddelelser strækker sig fra under 30 til over 200 µg/kg legemsvægt. Danske erfaringsbaserede råd er, at lavere doseringer anvendes hos ikke-blødere, i størrelsesordenen 20-40 µg/kg (21), i modsætning til doseringen hos bløderpatienter, som er i størrelsesordenen 60-120 µg/kg (5). Der eksisterer imidlertid endnu ikke dokumentation for, hvil-

ken dosisstørrelse der er gunstigst, ligesom der kan være forskel på den optimale dosering, afhængigt af årsagen til blødningen.

### Sikkerhed

Sikkerheden inden for den registrerede indikation for NovoSeven til blødere, er veldokumenteret (22;23). Der er blandt andet en meget lav tromboembolisk risiko.

I hvilket omfang ikke-blødere, der har lidt et massivt blodtab, har en tromboemboli-risiko der er sammenlignelig med blødere, er imidlertid uafklaret.

Der er i de nævnte kasuistikker med ikke-blødere ikke rapporteret tromboemboliske bivirkninger i anvendelsen af NovoSeven. Der er i et par enkelte tilfælde angivet, at der "ikke havde været bivirkninger af betydning", uden at disse dog har været specificeret (10;20)

Den her nævnte indikation for anvendelse af NovoSeven er i en livstruende situation, hvor sædvanlig behandling synes nytteløs. I så tilfælde vil man sædvanligvis kunne acceptere en høj bivirkningsrisiko.

Der er rapporteret tilfælde, hvor NovoSeven har været anvendt uden tromboemboliske komplikationer trods dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) (6;8;24). Anvendelsen af NovoSeven betragtes ellers som kontraindiceret ved DIC, eller der er i det mindste grund til forsigtighed (5;21).

### Omkostninger

Der foreligger tilsyneladende ikke publicerede sundhedsøkonomiske analyser af anvendelse af NovoSeven ved massiv blødning hos ikke-blødere.

Behandlingen kræver ikke anskaffelse af særligt udstyr.

NovoSeven sælges i hætteglas af størrelserne 1,2 mg, 2,4 mg og 4,8 mg. Afhængig af den valgte dosering og antal givne doser vil omkostningen variere. Ved en enkelt dosis og lav dosering på 20-40 µg/kg legemsvægt vil prisen ligge mellem ca. 8.000 og 31.000 kr. Ved højere dosering, f.eks. ved 80 µg/kg vil hver dosis koste i størrelsesordenen 40-62.000 kr. (25).

Må behandlingen gentages skal priserne naturligvis ganges tilsvarende op.

Anvendes NovoSeven ikke ved massive, ukontrollable blødninger, er eneste alternativ at fortsætte med blodprodukter. Det er imidlertid vanskeligt at forudsige om det overhovedet vil lykkes at standse blødningen, og hvis ikke, hvornår man så

skal indstille fortsatte transfusioner. Beregningsprisen for en blodportion (SAG-M erythrocytsuspension) er hos H:S 962 kr., trombocyt koncentrat (fra 4 donorer) 1291 kr. og friskfrossen plasma 210 kr. (3). Således vil omkostningen ved en enkelt dosis NovoSeven ved lav dosering prismæssigt svare til transfusion af 10-15 erythrocytportioner, mens det ved en dosering på 80 µg/kg legemsvægt vil svare til 40-50 erythrocytportioner.

Hertil kommer så den ekstra ressourcebelastning som brugen af en operationsstue med personale udgør ved en fortsat konventionel behandling af en massiv blødning.

Væsentligt er det imidlertid også, at blodprodukter er en ressource, der er begrænset af bloddonationer, som bør udnyttes rationelt. Under visse omstændigheder vil man måske slet ikke kunne levere de nødvendige blodprodukter.

### Fremtidige perspektiver

En række kontrollerede undersøgelser er på vej om anvendelser til ikke-blødere ved traumer, leverlidelser, trombocytopeni, hjerneblødning og antikoagulationsbehandling (26), som kan danne grundlag for ansøgning om et udvidet indikationsområde for NovoSeven.

Et nyligt publiceret hollandsk studie (27) omhandler forebyggende behandling i forbindelse med planlagte indgreb (prostatectomier). Der indgik 36 patienter i dette forsøg, som viste såvel nedsat blødningstendens som reduceret transfusionsbehov under indgrebet. Disse resultater kan ikke direkte overføres på massive, ukontrollable blødninger, men er naturligvis indikative for anvendeligheden af NovoSeven. Der var ingen tromboemboliske bivirkninger i dette forsøg.

Anvendelsen af NovoSeven som profylaktisk, transfusionsbesparende behandling vil kræve et veldokumenteret højt sikkerhedsniveau for brugen hos ikke-blødere, herunder bør bivirkningsproblematik, monitoreringsparametre, antidot-anvendelse mv. afklares. Økonomiske betragtninger og sammenligning med alternative behandlingsmetoder (28) vil i dette tilfælde være relevante.

En profylaktisk indikation kan betyde en endog meget udbredt anvendelse af NovoSeven.

## Referencer

1. Dødsårsagsregisteret 1999. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen . 2002. [http://www.sst.dk/nyheder/tidsskrifter/nyetal/pdf/nyetal6\\_8.pdf](http://www.sst.dk/nyheder/tidsskrifter/nyetal/pdf/nyetal6_8.pdf)
2. Goodnough LT. Treatment of critical bleeding in the future intensive care unit. *Intensive Care Med* 2002; 28 Suppl 2:S221.
3. Sørensen H. personlig meddelelse. 2003.
4. Vejledning om behandling med blod, blodkomponenter og visse blodderivater samt forholdsregler mod komplikationer herved. Sundhedsstyrelsen 1998. [http://www.sst.dk/publ/vejledninger/98/beh\\_blood/vejled.html](http://www.sst.dk/publ/vejledninger/98/beh_blood/vejled.html)
5. Produktresumé for NovoSeven. 23-2-1996. EU-Kommissionens hjemmeside. [http://pharmacos.eudra.org/F2/register/an\\_pdf/human/006/h\\_006\\_an1\\_da.pdf](http://pharmacos.eudra.org/F2/register/an_pdf/human/006/h_006_an1_da.pdf)
6. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001; 51(3):431-438.
7. O'Neill PA, Bluth M, Gloster ES, Wali D, Priovolos S, DiMaio TM et al. Successful use of recombinant activated factor VII for trauma-associated hemorrhage in a patient without preexisting coagulopathy. *J Trauma* 2002; 52(2):400-405.
8. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999; 354(9193):1879.
9. Berthier AM, Guillygomarc'h A, Messner M, Pommereuil M, Bader G, De Mello G. Use of recombinant factor VIIa to treat persistent bleeding following dental extractions in two cirrhotic patients. *Vox Sang* 2002; 82(3):119-121.
10. Aldouri M. The use of recombinant factor VIIa in controlling surgical bleeding in non-haemophilic patients. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32 Suppl 1:41-46.
11. Kastrup M, von Heymann C, Hotz H, Konertz WF, Ziemer S, Kox WJ et al. Recombinant factor VIIa after aortic valve replacement in a patient with osteogenesis imperfecta. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(3):910-912.
12. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT, Klompmaker IJ, Porte RJ, de Kam PJ et al. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Transplantation* 2001; 71(3):402-405.
13. Chuansumrit A, Nuntnarumit P, Okascharoen C, Teeraratkul S, Suwansingh S, Supannachart S. The use of recombinant activated factor VII to control bleeding in a preterm infant undergoing exploratory laparotomy. *Pediatrics* 2002; 110(1 Pt 1):169-171.
14. Gerotziapas GT, Zervas C, Gavrielidis G, Tokmaktsis A, Hatjiharissi E, Papaioannou M et al. Effective hemostasis with rFVIIa treatment in two patients with severe thrombocytopenia and life-threatening hemorrhage. *Am J Hematol* 2002; 69(3):219-222.
15. White B, McHale J, Ravi N, Reynolds J, Stephens R, Moriarty J et al. Successful use of recombinant FVIIa (Novoseven) in the management of intractable post-surgical intra-abdominal haemorrhage. *Br J Haematol* 1999; 107(3):677-678.
16. Dincer AP, Abu-Hajir M, Kathleen K, et al. Human Recombinant Activated Factor Seven (rVIIa), in the Management of Massive Bleeding Despite Adequate Resuscitation in Major Trauma. 2002.
17. Eikelboom J, Bird R, Blythe D, [et al.]. Recombinant Activated Factor VII for Massive Hemorrhage in Non-Hemophilia Patients: The Australian Experience. Abstract at ASH Annual Meeting . 2002.
18. Community register of medicinal products for human use, NovoSeven. EUDRA . 14-11-2002. <http://pharmacos.eudra.org/F2/register/h006.htm>
19. Ingerslev J. personlig meddelelse. 2003.
20. Hendriks HG, van der Maaten JM, de Wolf J, Waterbolk TW, Slooff MJ, van der Meer J. An effective treatment of severe intractable bleeding after valve repair by one single dose of activated recombinant factor VII. *Anesth Analg* 2001; 93(2):287-289.
21. Rekombinant faktor VIIa (NovoSeven). Råd vedrørende produktets anvendelse i forbindelse med massive blødningstilstande hos ikke-bløderpatienter. 2002. Klinisk Immunologisk Afdeling, Center for hæmofili og trombose, Skejby Sygehus.
22. Roberts HR. Recombinant factor VIIa (Novoseven) and the safety of treatment. *Semin Hematol* 2001; 38(4 Suppl 12):48-50.
23. Hedner U, Erhardtsen E. Potential role for rFVIIa in transfusion medicine. *Transfusion* 2002; 42(1):114-124.
24. Moscardo F, Perez F, de la Rubia J, Balerdi B, Lorenzo JI, Senent ML et al. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII. *Br J Haematol* 2001; 114(1):174-176.
25. Lægemiddeldkataloget. 2002. <http://www.lk-online.dk>
26. Erhardtsen E. Ongoing NovoSeven((R)) trials. *Intensive Care Med* 2002; 28 Suppl 2:S248-S256.
27. Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, Geerdink MG, Keller T, Kurth KH 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(9353):201-205.
28. Sigmund H. Alternativer til blodtransfusion. Rapport fra det internationale ISPOt-projekt om teknologier til begrænsning af almindelig blodtransfusion ved planlagte operationer. Medicinsk Teknologivurdering 3[2]. 2001. Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering. <http://www.cemtv.dk/publikationer/docs/Ispot/ISPOt.pdf>