

Helixate NexGen [ZLB Behring](#)  
Rekombinant koagulasjonsfaktor  
VIII-konsentrat. ATC-nr.: [B02B D02](#)

- TINJEKSJONSSUBSTANS 250 IE, 500 IE og 1000 IE: Hvert sett inneh.: I) Pulver: Oktokog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor VIII) 250 IE, resp. 500 IE og 1000 IE, glysin, natriumklorid, kalsiumkloridhydrat, histidin, polysorbat 80, sakkarose. II) Oppløsningsvæske: Vann til injeksjon 2.5 ml. Etter oppløsning ca. 100 IE, resp. 200 IE og 400 IE oktokog alfa/ml. Indikasjoner: Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Inneholder ikke von Willebrand-faktor og er derfor ikke indisert ved von Willebrands sykdom. Dosering: Behandlingen skal startes under veiledning av en lege med erfaring i hemofili-behandling. 1 internasjonal enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent med mengden av faktor VIII i 1 ml normalt humant plasma. Nødvendig dose kalkuleres fra en empirisk formel: 1 IE faktor VIII pr. kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten med 1,5-2,5% av normal aktivitet. Den nødvendige dosen beregnes etter følgende formler:  
I: Nødvendig dose IE = kroppsvekt (kg) x ønsket faktor VIII-stigning (% av normal) x 0,5  
II: Forventet faktor VIII-stigning (% av normal) = 2 x administrert mengde IE/kroppsvekt (kg)  
Dosen og varigheten av substitusjonsbehandlingen må individualiseres mht. pasientens behov (vekt, den hemostatiske funksjonsforstyrrelsens alvorlighetsgrad, blødningssted og grad av blødning, **litre av inhibitorer**, og ønsket faktor VIII-nivå). Følgende oppstilling gir en veiledning for minimumsnivåer av faktor VIII i blodet. Faktor VIII-aktiviteten bør ikke falle under det angitte nivået (i % av normal) i den gitte behandlingsperioden: Tidlig ledd-, muskel- eller munnblødning: Faktor VIII-nivå på 20-40% (IE/dl). Behandlingen gjentas hver 12-24. time minst 1 dag, inntil blødningen er stoppet, indikert ved opphør av smerte eller oppnådd tilheling. Mer omfattende ledd-, muskelblødning eller hematom: Faktor VIII-nivå på 30-60% (IE/dl).
- Egenskaper: Klassifisering: Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII uten von Willebrands faktor. **Er produsert fra genetisk bearbejdede nyreceller av babyhamster som inneholder det humane faktor VIII-genet.** Virkningsmekanisme: Samme effekt som koagulasjonsfaktor VIII fra humant plasma. Ved substitusjonsbehandling økes plasmanivåene av faktor VIII, og dermed muliggjøres en midlertidig korreksjon av faktormangelen og korreksjon av blødningstendensen. Etter administrering av rekombinant faktor VIII, vil graden og varigheten av **aPTT-normaliseringen** tilsvare det som oppnås ved plasmaderivert faktor VIII. Gjennomsnittlig økning i faktor VIII-aktivitet på 2%/IE/kg kroppsvekt. Halveringstid: Maks. faktor VIII-aktivitet avtar med en tofasisk eksponentiell kurve, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 15 timer. Gjennomsnittlig residenstid (MRT (0-48)): Ca. 22 timer. Clearance: Ca. 160 ml/ time.
- Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares ved 2-8°C. Må ikke fryses. Oppbevares i ytterkartongen. Kan oppbevares ved værelsestemperatur (opptil 25°C) i en begrenset periode på inntil 2 måneder. Siste bruksdato er mot slutten av 2 månedersperioden, og ny dato må noteres. Oppløsningen skal ikke settes kaldt etter rekonstitusjonering. Kun til engangs bruk. Ubrukt oppløsning må kastes.
- Andre opplysninger: Tilberedning: Se pakningsvedlegg. Må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker. Kun vedlagte administreringssett skal brukes, da behandlingsfeil kan oppstå som en følge av adsorpsjon av human koagulasjonsfaktor VIII til indre overflater i noe infusjonsutstyr.

## BLODETS KASKADESYSTEMER

- Koagulasjon
- Fibrinolyse
- Kallekrein-kinin
- Komplement

## Hemostase (kort repetisjon)

- Kontraksjon av skadet blodkar
- Dannelse av plateplugg
- Blodets koagulasjon
  
- Balanse mellom hemostase og fibrinolyse

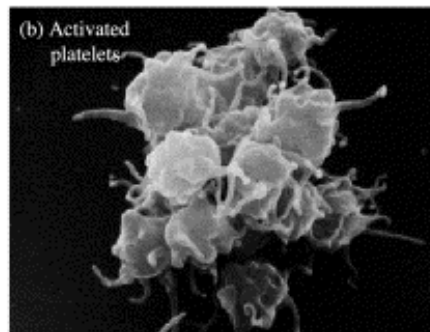
## Karkontraksjon

- Skyldes mekanisk stimulering av karveggens glatte muskelceller og sympatisk stimulering pga smerteimpulser
- Vedlikeholdes ved frigjøring av kontraherende stoffer fra blodplater
- Avhengig av vevsskade

## Dannelse av plateplugg

- Når endotelet skades binder blodplater seg til eksponert kollagen
- BP frigjør bl.a. ADP og TXa2 som aktiverer andre blodplater og gjør de mer klebrige

## Plate-aktivering



## Koagulasjon

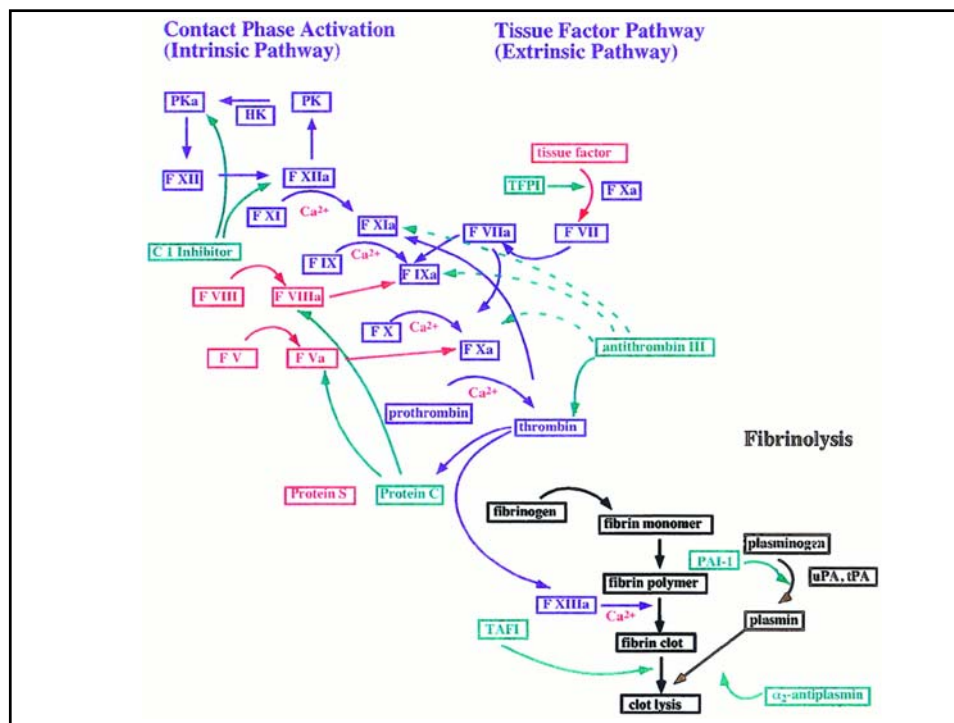
- Fibrin dannes fra fibrinogen som alltid er tilstede i plasma.
- Fibrinrådene samler opp plater og andre blod celler slik at skaden forsegles
- Trombin spalter fibrinogen
- Hvor kommer trombin fra?
  - Dannes fra protrombin
- Hva spalter protrombin?

## Aktivering av koagulasjon

- Indre system – alle faktorene finnes i blodet og det kan dermed fungere i et prøveglass også (diagnose). Utløses ved aktivering av faktor XII (i kontakt med kollagen eller glass)
- Ytre system – frigjøring av vevtromboplastin (faktor III) ved karskade

## Noen prinsipper for koagulasjonskaskaden

- Flere faktorer er avhengige av kalsiumioner
- Koagulasjon trenger overflater!
- Kaskade betyr:
  - Forsterkning
  - Mulighet for kontroll?
  - Mye kan gå galt...
  - ...eller "redundancy"
- Kontrollert av inhibitorer
- Fibrin løses opp av det fibrinolytiske systemet
- Hvordan motvirkes koagulasjon *in vitro* ?



# Diagnosis

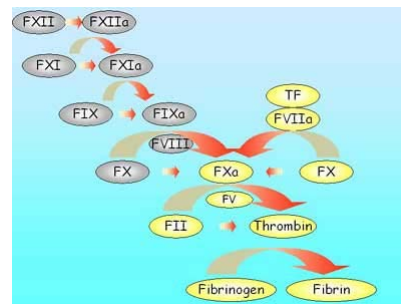
- Activated partial thromboplastin time
- Factor activity assay
- Thrombin time
- Reptilase time
- Template bleeding time
- Activated coagulation time

## Protrombin Time

The Prothrombin Time (PT) is one of the oldest coagulation tests. It measures the combined activity of the clotting factors of three so-called 'Extrinsic Pathway'. These are shown in yellow in the diagram to the right. Typically, the PT is used for one for three reasons: To screen for coagulation factor deficiencies in a patient with a possible bleeding disorder. The PT should always be performed in parallel with the APTT to aid interpretation of the results.

To monitor oral anticoagulants such as coumadin. In these cases, the result of the PT is converted to an International Normalized Ratio (INR) to facilitate comparison with other laboratories.

As a screening test of liver function. The PT - especially using modern reagents - is very sensitive to the plasma levels of Factor VII. Because this protein has a very short half-life (~3 hours) it falls quickly when hepatic function is impaired and the PT is therefore an early indicator of hepatic insufficiency.



Many variables affect the prothrombin time

The thromboplastin reagent. Poller in 1987 proposed The International Normalised Ratio = INR.

All commercial thromboplastins are compared to an International Reference preparation. This determines a "calibration value", called an International Sensitivity Index which must be supplied with every batch of thromboplastin reagent.

The INR = (Patient's prothrombin time / Laboratory's control prothrombin time)<sup>ISI</sup>

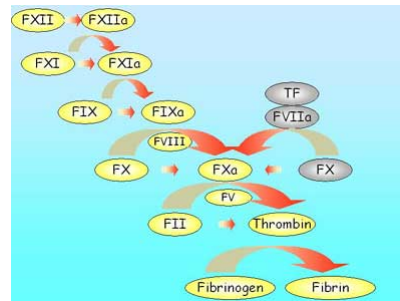
A Normal INR is between 0.9 and 1.2

Prolonged = Deficiency of factor I, II, V, VII or X. The test is most sensitive to decreases in factor VII which is one of the vitamin K dependant factors.

### Activated Partial Thromboplastin Time

The Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) measures the combined activities of the clotting factors in the so-called 'intrinsic' coagulation pathway. This is shown in yellow in the diagram on the right and involves Factors II, V, VII, IX, X, XI and XII. The APTT is used for three distinct purposes:

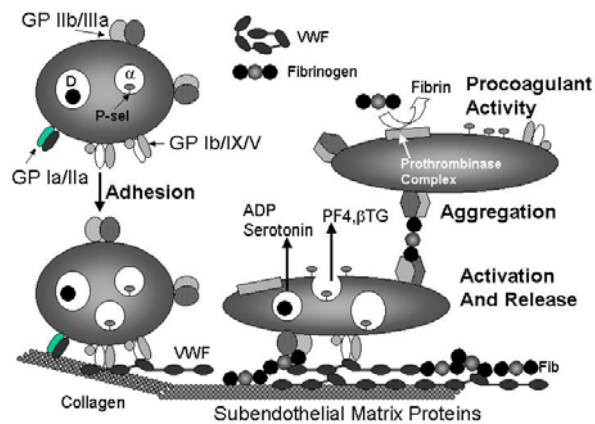
1. To screen for clotting factor deficiencies in a patient with a history of bleeding or bruising. Most APTT reagents will not be prolonged by a single clotting factor deficiency until the level falls below 40% of normal.
2. To monitor the effects of anticoagulant drugs such as heparin, as well as the direct thrombin inhibitors (lepirudin, argatroban and bivalirudin). For this purpose the target APTT is typically 1.5 - 2.5 times the patient's pre-treatment (baseline) value.
3. To test for the presence of a Lupus Anticoagulant (LA). However, it is important that a LA-sensitive reagent be used. We recommend the PTT-LA test if a LA is suspected.



# Blødningstilstander

- Defekt blodplatefunksjon
- Trombocytopeni
- Koagulasjonsdefekter

## Defekt blodplatefunksjon





## Legemiddelindusert dysfunksjon

- Effekt på platemembranen
- Effekt på eikosanoid metabolisme
- Effekt på fosfodiesterase
- Ukjent mekanisme

## Pencillin

- Nedsetter platenes respons på ADP og epinephrine
- Forlenget blødningstid

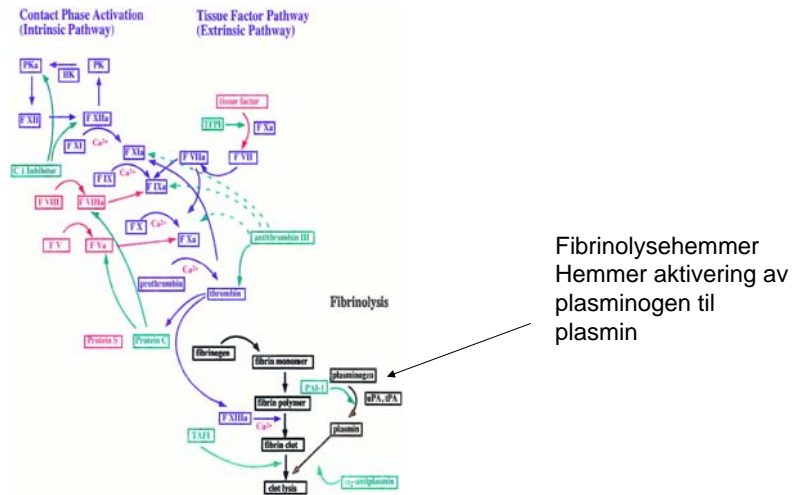
## Aspirin

- Irreversibel acetylering av cyclooxygenase  
–nedsatt syntese av TXA<sub>2</sub>
- Samme effekt av andre NSAIDs men disse er reversible

## Fosfodiesterase

- Enzym nødvendig i nedbrytningen av av cAMP
- Dipyridamol fører til økt cAMP og nedsatt TXA<sub>2</sub> produksjon

# Traneksamsyre



# Trombocytopeni

- Lavt blodplatetall <20000/ul (normalnivå er 150-400000/ul)
- Kan skyldes immunologisk nebrytning (autoimmun trombocytopeni = AITP) eller nedsatt syntese av nye blodplater (pga aplastisk anemi eller leukemi)
- Virussykdommer
- Splenomegaly

## Trombocytopeni

- DIC
- Blodtap
- Nye hjerteklaffer
- Hemodialyse
- Toksiner

## Heparin

- Vanligste form for legemiddelindusert t.c.
- "Paradoksal trombose"
- Kan skyldes dannelse av IgG-heparin komplekser på plateoverflaten – økt fagocytose
- Velg andre antikoagulanter

## AITP

- Antistoffer mot blodplater
- Induseres av flere virussykdommer (vannkopper, røde hunder, HIV m.fl.)
- Legemiddelindusert (aspirin, betablokkere, cytostatika, heparin, pencilliner, thiazider, m.m.)

## Behandling av trombocytopeni

- 80 % av akutt AITP går over av seg selv
- Antiinflammatorisk behandling med glukokortikoider hemmer antistoffdannelse
- Splenektomi – milten er viktig i nedbrytning av antistoffdekkede trombocytter
- Immunsuppressiv behandling med Prednisolon og vinkristin/cyclofosamid/azatioprin
- Høydose immunoglobulin blokkerer Fc-reseptorer
- Blodplatetransfusjon

## Koagulasjonsdefekter

- Hemofili A (VIII) og B (IX)
- von Willebrands sykdom
- Vitamin K mangel

## Hemofili A

- Kjønnsbunden recessiv arv (15/100000). Mindre enn 5% VIII
- Spontane blødninger, forlenget Cephotest (APTT). Normal PT
- Profylaktisk behandling ved i.m. injeksjoner 3 ganger i uken (Octanat, Helixate, Kogenate, Refacto)
- Ved moderat h. A : Desmopressin vasokonstriktor som hever nivået av VIII

## Behandling

- Fersk frosset plasma
- Frysetørret kryoprecipitat
- Rekombinante faktorer
- Levertransplantasjon
  
- I 1982 var 50 % av alle blødere i USA smittet av HIV. 100 % var smittet av hepatitt B/C. Dette har blitt løst ved antiviral behandling av blod/plasma)

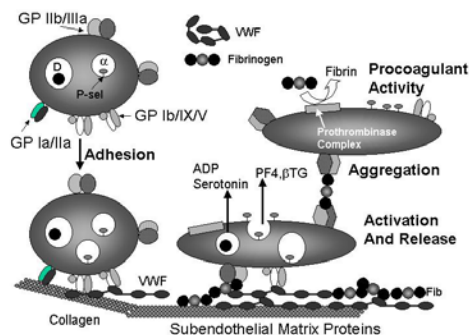
## ReFacto [Biovitrum](#), [Wyeth Lederle](#)

- Blødninger
  
- Tidlig hematose, blødninger i muskel eller munnhule (20-40 % målnivå) Gjenta hver 12.-24. time. Minst 1 døgn, inntil blødningsepisoden, indikert ved smerte, er stanset eller helning er oppnådd.
- Større hemartroser, muskelblødninger eller hematom (30-60% målnivå) Gjenta infusjonen hver 12.-24. time i 3-4 dager eller mer, inntil smerte og akutt uførhet er opphørt.
- Livstruende blødninger (60-100% målnivå) Gjenta infusjonen hver 8.-24. time inntil faren er over.

## ReFacto [Biovitrum](#), [Wyeth Lederle](#)

- Egenskaper: Klassifisering: Rekombinant koagulasjonsfaktor VIII uten von Willebrands faktor. Virkningsmekanisme: Funksjonelle egenskaper er sammenlignbare med de som endogen faktor VIII har. Faktor VIII-aktiviteten er sterkt redusert hos pasienter med hemofili A, og substitusjonsbehandling er derfor nødvendig.
- Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares ved 2-8°C. Må ikke fryses. Under frakt og lignende kan produktet tas ut av kjøleskap for kun én periode på maks. 3 måneder i værelsestemperatur (skal ikke oppbevares >25°C). Preparatet skal ikke lagres kjølig på nytt etter lagring i værelsestemperatur. Under lagring må hetteglasset ikke utsettes for lys over lengre perioder.
- Andre opplysninger: Ferdig tilberedt oppløsning bør brukes umiddelbart eller innen 3 timer. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, inkl. andre infusjonsoppløsninger. Kun vedlagte infusjonssett bør benyttes. Behandlingssvikt kan oppstå som en følge av adsorpsjon av human koagulasjonsfaktor VIII til indre overflater i enkelte infusjonsutstyr. For pasientenes skyld anbefales det, så fremst det er mulig, at navn og batchnummer noteres hver gang ReFacto administreres.
- Pakninger og priser: 250 IE: 1 sett kr 1855,10, 500 IE: 1 sett kr 3634,10, 1000 IE: 1 sett kr 7192,60, 2000 IE: 1 sett kr 15128,10.

## Von Willebrands sykdom



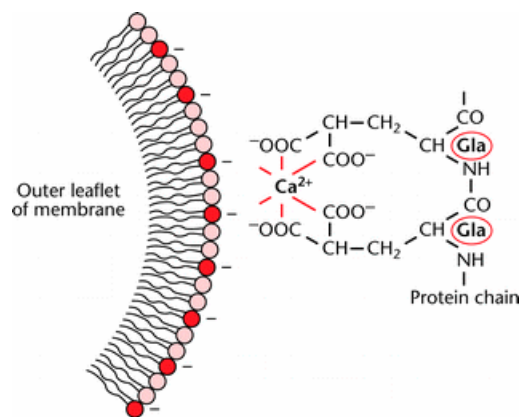
- Nedsatt mengde vWF (type I ) eller fravær (type III) eller defekt molekyl (type II)
- Slimhinneblødninger
- Behandles med VIII konsentrat som også inneholder vWF (Octanate)
- Kryopresipitat fra blodgivere
- Desmopressin ved type I



## Vitamin K mangel

- Vitamin K er nødvendig kofaktor i karboksyleringen av enkelte koagulasjonsfaktorer.
- Ulike kjemiske substanser: Planter og tarmbakterier
- Vitamin K som legemiddel? Nyfødte? Spesielle situasjoner?
- Behandling med vitK antagonist (warfarin)
- Malabsorpsjon av fettløselige stoffer
- Leversykdom

## Karboksylering av proteiner



Nødvendig for faktorenes binding til platenes fosfolipider

## Fytomenadion – vitK<sub>1</sub>

- Gis ved blødningstendens og under overdosering med warfarin
- Profylaktisk etter fødsel

## HEMOSTASE

- Hvilke “fenomener” er aktuelle å påvirke med legemidler?
- Koagulasjonen
  - Stimulering : Sjelden
  - Hemming : Ofte
- Plateaktivering
  - Aktuell strategi : Hemming
- Lysingen av fibrin
  - Aktiv trombolysse ved etablert trombose
  - Anti-fibrinolyse er også aktuelt (mot blødning)