

Pregledni prispevek/Review article

REKOMBINANTNI FAKTOR VIIa – NOVA MOŽNOST OBVLADANJA NEOBVLADLJIVE KRVAVITVE PRI KIRURŠKIH BOLNIKI, POŠKODOVANCIH IN DRUGIH MOTNJAH HEMOSTAZE

RECOMBINANT FACTOR VIIa – NEW TREATMENT OPTION FOR CONTROL OF
INTRACTABLE BLEEDING IN SURGICAL AND TRAUMA PATIENTS AND IN OTHER
HAEMOSTASIS DISORDERS

Samo Zver, Dušan Andoljšek

Klinični oddelek za hematologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Krispelo 2004-02-13, sprejeto 2004-03-12; ZDRAV VESTN 2004; 73: Suppl. I: 115-21

Ključne besede: rekombinantni faktor VIIa; hemostaza; koagulopatija zaradi krvavitve; sindrom diseminirane intravaskularne koagulacije; kirurški bolnik

Izveček – Izhodišča. Rekombinantni faktor VIIa (rFVIIa), ki je trenutno registriran samo za zdravljenje krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A in B, ki imajo prisotne inhibitorje, se zaradi svojega načina delovanja ponuja kot nekakšno univerzalno zdravilo pri vseh neobvladljivih krvavitvah. Učinkovitost rFVIIa je posledica njegovega od tkivnega faktorja (TF) in ravni motnje v koagulacijskem sistemu neodvisnega delovanja, ki vodi k nastanku velikih količin trombina. Zdi se, da je njegovo delovanje omejeno samo na mesto poškodbe/krvavitve.

Zaključki. Krvavitev pri kirurškem bolniku in poškodovancu je iz dveh delov. Prva je krvavitev iz velikih žil, ki jo je mogoče oskrbeti samo kirurško, druga pa je posledična koagulopatska krvavitev. Koagulopatska krvavitev je posledica porabne in dilucijske koagulopatije, hipotermije, multitransfuzijskega sindroma in metaboličnih sprememb pri bolniku. rFVIIa učinkuje na koagulopatsko krvavitev. Ker pa je pogoj za učinkovito zdravljenje z rFVIIa hkrati pravilno nadomestno zdravljenje s krvnimi pripravki, je potrebno v zdravljenje vključiti specialista hematologa.

Največ primerov učinkovite uporabe rFVIIa je povezanih s področjem travmatologije. Univerzalna priporočila, kdaj pri poškodovancu z neobvladljivo krvavitvijo k zdravljenju dodati rFVIIa, niso izdelana. Ker pa imajo z uporabo rFVIIa pri travmatoloških bolnikih največ izkušenj v Izraelu, imajo izraelska priporočila največjo uporabno vrednost. rFVIIa so večkrat uporabili tudi pri različnih medoperativnih in pooperativnih krvavitvah. Opisana so klinična testiranja in uporaba pri operacijah prostate, operacijah srca in velikih žil in presaditvi jeter.

Poročila navajajo učinkovito uporabo zdravila tudi na področjih neurologije in neurokirurgije (možganske krvavitve) ter porodništva in ginekologije. Indikacije za uporabo zdravila so lahko tudi trombocitopenije, trombocitopatije (npr. Glanzmannova trombastenija) in krvavitve, ki so posledica antikoagulacijskega zdravljenja z oralnimi antikoagulansi, heparini, novejšimi pentasaharidi in lepirudinom.

Key words: recombinant factor VIIa; haemostasis; bleeding coagulopathy; sindrom of disseminated intravascular coagulation; surgery patient

Abstract – Background. Recombinant factor VIIa (rFVIIa), which is currently registered only for the treatment of haemophilia A and B patients with inhibitors, is seen increasingly as a possible universal haemostatic agent in untractable bleedings. One possible mechanism for the efficacy rFVIIa may be a consequence of its from the tissue factor (TF) and from the level of dysfunction in haemostatic system independant activity, which generates »thrombin burst« formation. It seems that rFVIIa remains active only at the site of tissue injury/bleeding.

Conclusions. There are two components of bleeding in surgery and trauma patients. One is bleeding from large calibre arteries and veins which requires surgical intervention. The other, which goes along with the first one, is coagulopathic bleeding. The latter is a consequence of consumptional and dilutional coagulopathy, hypothermia, multitransfusion syndrom and metabolic disbalances in patients. rFVIIa effects coagulopathic component of the bleeding. For effective treatment with rFVIIa in such patients, replacement therapy with erythrocytes, platelets and fresh frozen plasma is mandatory and requires a haematologist assistance in the treatment strategy.

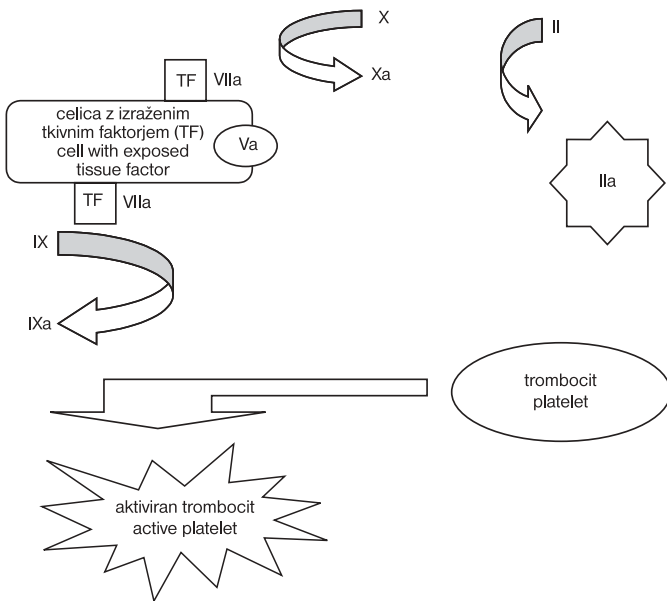
Most reported cases of effective rFVIIa usage are from the field of traumatology. Until now, there have been no universal recommendations when to start treatment with rFVIIa in a bleeding trauma patient. Most experience with rFVIIa are from Israel and their recommendations are perhaps the most valuable ones. rFVIIa was used several times during intra-operative and post-operative bleeding episodes. There are reports of clinical studies and usage in patients with/after prostate surgery, cardiovascular operations and liver transplants.

There are data about effective rFVIIa usage in neurology and neurosurgery patients (intracranial haemorrhages), obstetrics and gynecology field. Possible future indications are thrombocytopenias, thrombocytopathias (Glanzmann thrombaste-

nia) and also bleeding episodes, as consequences of widespread anticoagulant therapy with oral anticoagulants, heparins, new pentasaccharides and lepirudin.

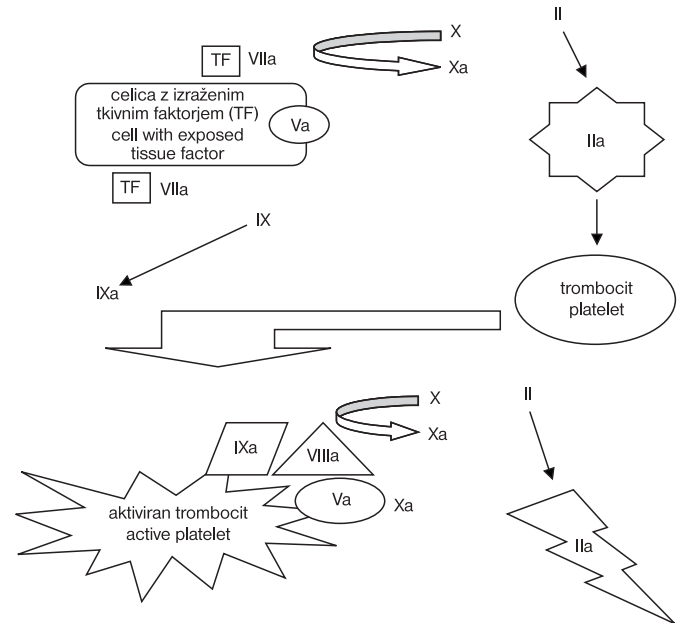
Uvod

Endogeni faktor VII (FVII) je serinska proteaza, odvisna od vitamina K in nastaja v jetrih. V krvnem obtoku je samo 1% FVII v aktivirani obliki (FVIIa) in razpolovni čas FVIIa v plazmi je 2,5 ure. Če v krvnem obtoku zdravega človeka FVII na mestu poškodbe žilnega endotelija pride v stik s celicami subendotelija, ki imajo na svoji površini izpostavljen tkivni faktor (TF), se FVII aktivira (FVIIa). Komplex TF-FVIIa nosi polno encimsko aktivnost in z aktiviranjem FIX (FIXa) in FX (FXa) se sproži proces strjevanja krvi. Posledica je nastanek majhnih količin trombina (FIIa) (Sl. 1). Ta omejena količina trombina nato aktivira FV (FVa), FVIII (FVIIIa) in tudi trombocite, ki se kopičijo na mestu poškodbe. Na površini aktiviranih trombocitov se nato vežeta FVIIIa in FIXa in tvorita skupek, ki učinkoviteje aktivira FX (FXa) kot kompleks TF-FVIIa. Še vedno na površini aktiviranega trombocita nato FXa tvori skupek z njegovim kofaktorjem FVa. Skupek FXa-FVa omogoča nastanek velikih količin trombina iz protrombina, kar imenujemo »eksplozija trombina« (angl. thrombin burst) (Sl. 2). Posledica zaporedja opisanih dogodkov je čvrst in obstojen fibrinski strdek.



Sl. 1. Majhne količine trombina aktivirajo trombocite.
Figure 1. Small amounts of thrombin activates platelets.

Prvo poročilo o klinični uporabi FVIIa sega v leto 1983 (1). Sprva so ga osamili iz plazme, nato pa razvili tudi njegovo rekombinantno obliko (rFVIIa). Za klinično uporabo je FVIIa zanimiv, ker se njegovo delovanje omejuje na mesto poškodbe omejenega delovanja. Deluje le na mestih, kjer pride v stik s TF, kar prepreči številne stranske učinke. Terapevtsko učinkovit postane šele v odmerkih, ki so vsaj desetkrat večji, kot so fiziološke koncentracije FVII v krvi. Zato v primeru rFVIIa za razliko od ostalih krvnih pripravkov, kot so sveža zmrznjena plazma (SZP), FVIII in FIX, ne moremo govoriti o nadomest-

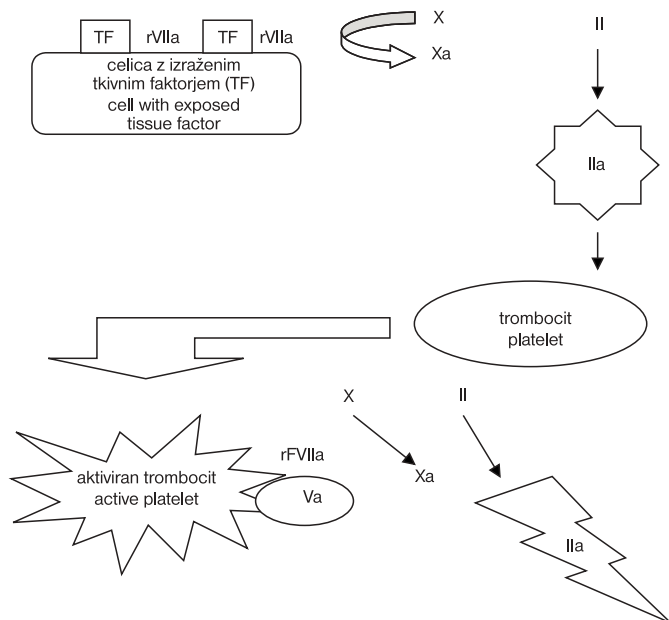


Sl. 2. Na površini trombocitov začno nastajati velike količine trombina.

Figure 2. On platelets grow further thrombin generation (thrombin burst).

nem zdravljenju, pač pa gre za farmakološko zdravljenje. Zaradi »superfizioloških« odmerkov rekombinantne oblike FVIIa (rFVIIa) se slednji lahko veže na fosfolipide v membrani aktiviranih trombocitov (2). Na njihovi površini rFVIIa aktivira FX po poti, ki je neodvisna od TF, kar vodi do tvorbe izredno velikih količin trombina (»thrombin burst«) in fibrinskega strdka. Hkrati velike količine trombina aktivirajo FXIII in trombin aktivirajoči inhibitor fibrinolize (TAFI), kar ima za posledico prečne povezave v fibrinskem strdku in zaviranje fibrinolize. To je glavni način delovanja rFVIIa, s katerim obidemo pomanjkanje FVIII in FIX pri bolnikih s hemofilijo in inhibitorji (Sl. 3). Ker pa nastanek velikih količin trombina ni odvisen od ravni motnje v koagulacijskem sistemu, je rFVIIa učinkovit tudi pri drugih motnjah strjevanja krvi in ne le pri bolnikih s hemofilijo.

V Sloveniji in drugod po svetu je rFVIIa registriran za zdravljenje krvavitev in kirurško zdravljenje bolnikov s hemofilijo A (pomanjkanje FVIII) in hemofilijo B (pomanjkanje FIX), ki imajo prisotna protitelesa (inhibitorje) proti faktorjema strjevanja krvi VIII oziroma IX, če je titer večji kot 10 BE (enot Bethesda). Po poročilih iz literature je zdravljenje teh bolnikov z rFVIIa v slučaju resnih, življenje ogrožujočih krvavitev uspešno v 83–95% (3, 4). Z rFVIIa zdravimo tudi prirojeno pomanjkanje FVII in FXI. Po trenutno veljavnih priporočilih bolnike s hemofilijo A in B, ki imajo prisotne inhibitorje, zdravimo z odmerkom 90–100 µg/kg telesne teže/2 uri. Zdravilo v presledkih dveh ur dajemo prvih 24 ur. Nato priporočajo do petega dneva zdravljenja isti odmerek rFVIIa, vendar v presledku treh ur. Tudi v kasnejšem obdobju ostaja odmerek zdravila enak, časovni presledek med odmerki pa je prepuščen zdravnikovi presoji kliničnega stanja bolnika.



Sl. 3. Rekombinantni FVIIa (rFVIIa) na površini trombocitov neposredno aktivira FX.

Figure 3. Recombinant FVIIa (rFVIIa) directly on platelet membranes activates FX.

Indikacije za zdravljenje z rFVIIa v prihodnosti

Poudarjamo, da vse v nadaljevanju navedene možnosti uporabe z rFVIIa zaenkrat še niso dokazano učinkovite in jih niso odobrili tako v Evropi in v Združenih državah Amerike. Trenutno sodi zdravljenje z rFVIIa ob upoštevanju vseh etičnih meril v sklop poskusnega zdravljenja v kliničnih primerih, pri katerih z vsemi danes uveljavljenimi načini ne moremo zaustaviti življenje ogrožujoče krvavitve.

Travmatologija

Med tem ko v t.i. vojaški travmatologiji 86% smrti zaradi krvavitve nastopi v okviru ene ure, pa v t.i. civilni travmatologiji nastopi kar 65% vseh smrti zaradi krvavitve po sprejemu v bolnišnico (5, 6). Krvavitev ob poškodbi se deli v dva dela. Najprej gre za krvavitev iz velikih žil, ki jo je mogoče oskrbeti samo kirurško. Drugi, posledični del obsežne izgube krvi pri poškodovancu pa gre na račun sočasne difuzne koagulopatske krvavitve iz arterij in ven majhnega premera. Na te krvavitve vplivamo z rFVIIa. Koagulopatska krvavitev pri akutno poškodovanem bolniku je posledica koagulopatije zaradi porabe faktorjev koagulacije in hemodilucije, hipotermije, multitransfuzijskega sindroma in sprememb v presnovi pri poškodovancu (Razpr. 1).

Porabna koagulopatija je posledica tkivne poškodbe, ki v žilnem subendoteliju razkrije TF. To sproži koagulacijsko kaskado, hkrati pa aktivira tudi sistem fibrinolize. Posledica je klinična in laboratorijska slika podobna sindromu diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) (7, 8). Pomembno je poudariti, da pri tem ne gre za pravi sindrom DIK, saj ne pride do nastanka mikrotrombov v mikroobtoju, pač pa za porabno koagulopatijo. Infuzije velikih količin kristaloidnih in koloidnih raztopin zaradi obsežne hemodilucije, še dodatno znižajo raven faktorjev strjevanja krvi in trombocitov. Raztopine škroba (npr. HAES) lahko dodatno znižajo tudi raven FVIII in

Razpr. 1. Koagulopatija pri poškodovancu.

Table 1. Coagulopathy in trauma patient.

- Zaradi porabne: sindromu DIK podobna klinična slika. Clinical signs of DIC-like syndrome.
- Zaradi hemodilucijske: zdravljenje s kristaloidnimi in koloidnimi raztopinami. Dilutional coagulopathy: crystalloid and colloid dilution treatment.
- Hipotermija: upočasni encimske procese strjevanja krvi. Hypothermia - slows enzyme processes related to blood coagulation.
- Multitransfuzijski sindrom: »stara kri«. Multitransfusion syndrome: »old blood«.
- Metabolične spremembe: acidoza. metabolic acidosis.

von Willebrandovega faktorja in povzročijo pridobljeno obliko von Willebrandovega sindroma (9). Hipotermija upočasni encimske reakcije v koagulacijski kaskadi in hkrati okvari funkcijo trombocitov (10-12). V hladilnikih shranjenim in hlajenim pripravkom polne krvi in koncentriranih eritrocitov primanjkuje faktorjev strjevanja krvi in viabilnih, aktiviranih trombocitov. Tudi v pripravkih trombocitne plazme, ki jih hranijo na sobni temperaturi, zaradi različnih sedimentacijskih hitrosti ni velikih, najbolj aktivnih trombocitov, ki se s postopkom centrifugiranja ločijo v eritrocitno frakcijo krvnega pripravka. Zato se dejansko število trombocitov pri bolniku, ki je prejel več transfuzij trombocitnih pripravkov, ne ujema s pričakovano trombocitno funkcijo. Trenutno v Sloveniji krvavečega poškodovanca, ki potrebuje transfuzijo krvi, ni mogoče zdraviti s svežo, polno krvjo. To je kri, ki po odvzemu ni bila shranjena v hladilniku in ni starejša od 24 ur. Zaradi teh težav s krvnimi pripravki lahko nastopi multitransfuzijski sindrom. Metabolične spremembe, kot sta acidoza in visok odmerek citrata kot antikoagulansa, ki ga poškodovanec dobi s transfuzijami krvi, dodatno lahko poslabšajo delovanje sistema hemostaze.

O randomizirani klinični raziskavi pri travmatoloških bolnikih z rFVIIa in placebom še ni poročil, čeprav nekaj takšnih kliničnih raziskav že poteka. Tako dosedanje izkušnje temeljijo na opisu posameznih primerov oziroma na serijah zbranih primerov. Prvo poročilo o uporabi rFVIIa pri 19-letnem vojaku s strelno poškodbo spodnje vene kave in paravertebralnih mišic je iz leta 1999 (13). Kljub kirurški oskrbi, nadomeščanju eritrocitov, trombocitov in sveže zmrznjene plazme ter zdravljenju s traneksamično kislino se krvavitev, ocenjena na 300 ml/min, ni ustavila. V poskusu iz obupa je bolnik dobil rFVIIa v odmerku 60 µg/kg. Krvavitev se je zmanjšala na 10-15 ml/min, izboljšali pa so se tudi testi hemostaze. Uro po prvem odmerku rFVIIa je zdravilo dobil še enkrat in krvavitev se je povsem ustavila. Na mestu poškodbe so nato jasno videli nekaj raztrganin manjših žil, ki so jih kirurško oskrbeli. Bolnikovo stanje se je nato umirilo. Po objavljenem prvem primeru je število poročil o uporabi rFVIIa pri travmatoloških bolnikih začelo naraščati. Martinowitz je s sodelovci leta 2001 objavil svoje izkušnje s prvo večjo skupino sedmih poškodovancev, večinoma s strelnimi poškodbami in posledično koagulopatsko krvavitvijo (14). Pri vseh pred začetkom zdravljenja z rFVIIa krvavitev niso obvladali s kirurškimi ukrepi in nadomeščanjem krvnih pripravkov. Difuzna koagulopatska krvavitev se je pri vseh bolnikih ustavila v okviru 5-15 minut po 1-3 odmerkih rFVIIa (v razponu od 40-120 µg/kg) in poraba krvnih pripravkov se je zato zmanjšala. Izboljšali so se tudi testi hemostaze. Kljub učinkoviti hemostazi po zdravljenju z rFVIIa ni bilo arterijskih in venskih trombotičnih zapletov oziroma tromboembolizmov. Trije od sedmih bolnikov so umrli, smrtni izid pa ni bil povezan z zdravljenjem z rFVIIa. Možnost trombotičnih zapletov zaradi uporabe rFVIIa je še vedno resen zadržek pri uporabi zdravila. Zdi pa se, da bo obveljalo mnenje, da kljub sistemski uporabi rFVIIa deluje lokalno. To je posledica dejstva, da so za od TF neodvisno delovanje rFVIIa potrebni aktivirani

trombociti, ki pa se nahajajo na mestu tkivne poškodbe. To potrjuje tudi neobjavljeni podatek, da je le v 4/5522 primerov uporabe rFVIIa za različne klinične indikacije prišlo do trombotičnega.

V nadaljevanje programa zdravljenja poškodovancev z rFVIIa je bilo v Izraelu vključenih že približno 60 bolnikov, kar bo v prihodnje tudi objavljeno v strokovni literaturi (Uri Martinowitz, osebna komunikacija).

Tudi v Sloveniji imamo že izkušnje pri zdravljenju poškodovancev z rFVIIa (Dušan Vlahović in Adela Stecher, osebna komunikacija). Vsak morebitni primer v prihodnje pa zahteva dobro presojo in hkrati vključitev hematologa v proces zdravljenja. V Evropi trenutno ni jasnih, s širokim konsenzom doseženih priporočil za poskusno zdravljenje poškodovancev z rFVIIa. Primeri uporabe upoštevajo predvsem Izraelske izkušnje z zdravilom (priporočilo izraelske multidisciplinarnе delovne skupine za rFVIIa, ki vključuje člane združenj travmatologov, hematologov, anesteziologov, nevrokirurgov, združenj članov za transfuzijsko medicino ter trombozo in hemostazo in predsednike ministrstev za zdravstvo in obrambo). Delovna skupina priporoča zdraviti z rFVIIa vsakega poškodovanca z obsežno krvavitvijo, neodzivno na običajno kirurško in transfuzijsko zdravljenje. Absolutnih kontraindikacij ne priznavajo, kot relativne pa navajajo pljučne embolizme, globoko vensko trombozo in miokardni oziroma možganski infarkt. Obsežno izgubo krvi opredelijo kot izgubo celotne prostornine krvi v okviru 24 ur (transfuzija 10 enot koncentriranih eritrocitov) ali kot izgubo 50% prostornine krvi v 3 urah oziroma kot krvavitev, ki je večja ali enaka 150 ml/kg telesne teže bolnika (ali več kot 1,5 ml/kg/min dlje kot 20 minut) (Razpr. 2). Pred začetkom zdravljenja z rFVIIa mora biti koncentracija fibrinogena več kot 0,5 g/L in število trombocitov večje od $50 \times 10^9/L$. Potrebno je določiti tudi pH vrednosti periferne krvi. Ta ne sme biti manjša kot 7,1, ker sicer rFVIIa ne učinkuje (Razpr. 3). V teh primerih je potrebno pH vrednost korigirati. Hipotermija pri bolniku ne omejuje uporabo rFVIIa. Priporočeni začetni odmerek zdravila ob hkratni »kirurški hemostazi« je 90–100 µg/kg telesne teže v 2- do 5-minutni injekciji. Če se po 15–20 minutah hemostaza ne izboljša, priporočajo ponoviti rFVIIa v istem odmerku. Večinoma so bili potrebni 1–3 odmerki zdravila. Praviloma pa po več zaporednih odmerkih dodajajo še bikarbonat in kalcij. Zaradi hkratne koagulopatije morajo bolniki pred in ob zdravljenju z rFVIIa dobiti trombocitno plazmo, svežo zmrznjeno plazmo, priporočajo pa tudi uporabo fibrinskega lepila na mestu poškodbe. Zaradi velikih aktiviranih trombocitov, ki jih imajo samo pripravki sveže, polne krvi, svetujejo, da izgubo krvi nadomestimo s svežo krvjo. Z nobeno od laboratorijskih metod ne moremo natančno oceniti uspešnosti zdravljenja z rFVIIa. Ker pa nekateri testi hemostaze do neke mere sovpadajo z učinkovitostjo zdravljenja, spremljamo aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ), protrombinski čas (PČ), raven fibrinogena in d-dimera. Redno je seveda potrebno kontrolirati tudi hemogram.

Razpr. 2. *Definicija obsežne krvavitve (Izraelska priporočila).*

Table 2. *Definition of massive hemorrhage (Israeli guidelines).*

- Izguba celotne prostornine krvi v 24 urah (transfuzija 10 enot krvi/konc. eritrocitov).
Volume loss in 24 hour's period (transfusion of 10 units of blood/conc. erythrocytes).
- Izguba 50% prostornine krvi v treh urah.
50% blood volume loss in 3 hour's period.
- Krvavitev več kot 150 ml/kg.
More than 150 ml/kg.
- Krvavitev več kot 1,5 ml/kg/minuto več kot 20 minut.
Bleeding more than 1.5 ml/kg/min for more than 20 min.

Kirurgija (medoperativna in pooperativna krvavitve)

Z rFVIIa so naredili randomizirano, dvojno slepo in s placebo kontrolirano klinično raziskavo pri retropubični prostataktomiji (15). Bolniki so med operativnim posegom dobili rFVIIa v odmerku 20 oz. 40 µg/kg. Ugotovili so za več kot 1500 ml manjšo (statistično značilno) izgubo krvi že pri nižjem odmerku zdravila. Zato so bolniki potrebovali tudi manj transfuzij krvi. Krajši je bil tudi čas operativnega posega. Trombemboličnih in drugih resnejših zapletov niso zabeležili.

Številni so tudi opisi primerov uporabe rFVIIa pri operacijah jeter, posebej pri presaditvah jeter in tudi za pripravo pred načrtovanim invazivnim diagnostičnim posegom, kot je biopsija jeter (16, 17). Tudi cirotično spremenjena jetra zato niso zadržek za operativni ali diagnostični poseg (18). V kliničnih raziskavah so najpogosteje uporabljali odmerna 20 µg/kg in 80 µg/kg (19). V Sloveniji smo pred leti uspešno operirali bolnika z Gaucherjevo boleznijo in posledično hudo trombocitopenijo ter jetrno cirozo. Potem ko smo ga pripravili na poseg z rFVIIa, je bila brez zapletov narejena splenektomija in kirurška oskrba varic.

Pri manjši seriji bolnikov z neobvladljivo medoperativno krvavitvijo in posledično koagulopatijo med kardiokirurškim posegom (premostitvene žilne operacije na srcu, zamenjava mitralne zaklopke, operacija disekantne anevrizme aorte, ruptura stene levega prekata) se je pokazala učinkovitost zdravljenja z rFVIIa pri 5/6 bolnikov že po prvem odmerku zdravila (90 µg/kg) (20). Z drugim odmerkom zdravila pa je bila dosežena učinkovita hemostaza tudi pri 6. bolniku, ki je imel disekantno anevrizmo aorte tip I. Pri nikomur od zdravljenih bolnikov ni med zdravljenjem prišlo do trombemboličnega zapleta. Zaključili so, da pri teh bolnikih zgodnja uporaba rFVIIa zmanjša potrebo po nadomeščanju krvnih pripravkov in hkrati zmanjša obolevnost in smrtnost.

Mnogokrat so uporabili rFVIIa tudi v primerih neobvladljive pooperativne krvavitve. O tem poročajo s področja kardiovaskularne kirurgije (21, 22) pa tudi iz drugih kirurških strok (23, 24). V primeru neobvladljive krvavitve med in po kirurškem zdravljenju je torej na voljo še en učinkovit način zdravljenja, tj. rFVIIa. Seveda pa se moramo zavedati, da je v primerih obsežnih krvavitve potrebno prej uporabiti vse dostopne in že uveljavljene načine zdravljenja, ker je zdravljenje z rFVIIa zaenkrat še vedno v poskusnem obdobju.

Kot primer »pooperativne krvavitve« lahko navedemo našo izkušnjo s 25-letno bolnico z akutno promielocitno levkemijo (APL) (25). APL je podvrsta levkemije, ki jo vedno spremlja tudi sindrom DIK. Zaradi zdravljenja sočasnega septičnega stanja in nastanka sindroma trans-retinoične kisline (sindrom ATRA) je potrebovala centralni venski kateter (CVK). Ker je imela sindrom DIK, smo se odločili za vstavitve CVK v femoralno veno. Ob poskusu vstavitve je bila nabodena femoralna arterija. Kljub takojšnji ročni kompresiji je nastal obsežen hematoma. Zdravili smo jo s trombocitno in svežo zmrznjeno plazmo, koncentriranimi eritrociti in traneksamskično kislino. Kljub temu se je koncentracija hemoglobina znižala s 100 na 62 g/L. Postala je hipotenzivna in potrebovala je večji odstotek dodatnega kisika v vdihanem zraku. Ker se krvavitve ni ustavila, je dobila rFVIIa 90 µg/kg in kasneje po treh urah še en odmerek zdravila. Postala je hemodinamsko stabilna, tudi vrednost hemoglobina se ni več zmanjšala. Izboljšali so se testi hemostaze (PTČ, PČ, INR, koncentracija fibrinogena). V nadaljnjem poteku ni imela več krvavitve. Po našem subjektivnem mnenju bi bolnica brez rFVIIa zaradi hemoragičnega šoka umrla.

Nevrologija in nevrokirurgija

Prva poročila o uporabi rFVIIa s področja nevrologije so poročala o intrakranialni krvavitvi pri bolnikih s hemofilijo A in inhibitorji (26, 27). Zaključili so, da je rFVIIa učinkovito zdravljenje izbire pri teh bolnikih. Šele več let po tem so poročali o mož-

nosti zgodnjega zdravljenja možganskih krvavitev z rFVIIa (28). Trenutno poteka randomizirana, dvojno slepa in s placebom kontrolirana raziskava z rFVIIa, ki bo skušala razjasniti, ali lahko zgodnja uporaba rFVIIa prepreči rast hematoma pri bolnikih, ki so utrpeli možgansko krvavitev. rFVIIa so uspešno uporabili tudi pri bolniku, ki je utrpel subduralni hematoma kot zaplet zdravljenja z warfarinom in kjer je bila nujna takojšnja korekcija hemostaze (29). Izhodiščna vrednost INR 6,39 je postala po odmerku zdravila 120 µg/kg normalna (1, 25). Bolnik je bil nato tudi uspešno operiran. Poročali so tudi o uspešnem zdravljenju difuzne intrakranialne krvavitve pri treh bolnikih med operacijo možganskega tumorja. Krvavitev se je ustavila v okviru 12–20 minut (30). Izkušnje pri zdravljenju možganske krvavitve imamo tudi v Sloveniji (Viktor Švigelj, osebna komunikacija). Šlo je za bolnika, ki je utrpel intracerebralno krvavitev v levo možgansko hemisfero. Kasnejši potek zdravljenja je bil ugoden.

Porodništvo in ginekologija

Sindrom DIK pogosto spremlja resna stanja v porodništvu, kot sta preeklampsija in sindrom akutne jetrne steatoze v nosečnosti (31). Opisujejo primer 33-letne bolnice, ki je bila v 31. tednu nosečnosti z dvojčki sprejeta v bolnišnico zaradi sindroma DIK, akutne ledvične odpovedi in hepatopatije (32). Tudi testi hemostaze so bili značilni za sindrom DIK. Naredili so carski rez potem, ko so bolnico na poseg pripravili s svežo zmrznjeno in trombocitno plazmo. Po operaciji so ugotovili zmanjšanje koncentracije hemoglobina, nizek krvni tlak in z UZ preiskavo trebuha obsežno krvavitev v trebušno votlino. Po drenu so odstranili 3000 ml krvi, nato pa naredili še histerektomijo. Čeprav je še naprej prejemala vse krvne pripravke, je bila še naprej hemodinamsko nestabilna s nizkim hemoglobinom. V testih hemostaze so bili še vedno prisotni znaki DIK. Tretji dan so brez uspeha ponovno opravili laparatomijo in drenažo. Ker je bilo vse dotodanje zdravljenje neučinkovito, so začeli zdraviti z rFVIIa 90 µg/kg v presledku treh ur. Že po dveh odmerkih zdravila je postala bolnica hemodinamsko stabilna, odzivna na transfuzije krvnih pripravkov, vzpostavila se je tudi diureza. Skupno je prejela devet odmerkov zdravila. Opisani primer govori v prid zdravljenju z rFVIIa pri neobvladljivih krvavitvah v porodništvu, kljub pridruženemu sindromu DIK.

Pri krvavitvah med ginekološkimi operacijami veljajo izkušnje pri neobvladljivih medoperativnih in pooperativnih krvavitvah v kirurgiji.

Trombocitopenija in trombocitopatija

Trombociti imajo pomembno vlogo pri procesu strjevanja krvi. Zato je razumljivo, da sta trombocitopenija in trombocitopatija najpogostejša vzroka krvavitev pri hematoloških in drugih kritično bolnih internističnih in kirurških bolnikih. Mnogokrat je zdravljenje s trombocitno plazmo neučinkovito. Lahko gre za že omenjene pomanjkljivosti pripravkov trombocitne plazme ali pa za aloimunizacijo prejemnikov na trombocitne antigene dajalcev. Prvo poročilo o uporabi rFVIIa pri bolniku s trombocitopenijo je iz leta 1996 (33). Šlo je za bolnico s kronično limfatično levkemijo (KLL), ki je kljub zdravljenju krvavela iz rodil. Število trombocitov je bilo $13 \times 10^9/L$. Potem ko je dobila rFVIIa 50 µg/kg, se je krvavitev ustavila, skrajšal pa se je tudi čas krvavitve. Večja klinična raziskava je pokazala, da se pri bolnikih s trombocitopenijo po enkratnem odmerku rFVIIa krvavitev zmanjša in čas krvavitve skrajša (33). Morda bo lahko rFVIIa v prihodnje zdravljenje izbire pri bolnikih s trombocitopenijo, neodzivno na transfuzije trombocitne plazme in druge vrste zdravljenja. Najnižje število trombocitov, ki še zagotavlja učinkovitost zdravila, zaenkrat še ni znano. V Sloveniji smo z rFVIIa uspešno pripravili na več zaporednih operativnih posegov bolnico z avtoimunske trombocitopenično purpuro (AITP). Krvna bolezen je bila neodzivna na vse

znane načine zdravljenja in število trombocitov je bilo pri bolnici stalno okrog $1-10 \times 10^9/L$. Z rFVIIa smo jo trikrat uspešno operirali brez čezmernih krvavitev. Prvič je bila narejena endoskopska ablacija polipa debelega črevesa, ki se je izkazal za primarni karcinom. Nekaj mesecev kasneje je bila opravljena resekcija debelega črevesa, zaradi vraščanja tumorja pa so odstranili tudi maternico s pripadajočimi adneksi. V nadaljevanju poteka bolezni se je v desnem pljučnem krilu pojavila okrogla lezija. Šlo je za solitarno metastazo osnovne rakave bolezni in narejena je bila z lobektomija.

Avtosomno recesivno dedovana Glanzmannova trombastenija, ki jo označuje sprememba receptorja za fibrinogen (GP IIb/IIIa), je najbolj pogosta trombocitopatija. Posledica so podkožne in sluznične krvavitve, ki so lahko hude in pogoste in jih zdravimo s trombocitno plazmo. rFVIIa je možnost zdravljenja tudi za te bolnike. Klinične raziskave so pokazale, da rFVIIa poveča adhezivno sposobnost trombocitov (34). Učinek je verjetno odvisen od količine nastalega trombina (in neodvisen od TF). Gre za podoben način delovanja kot pri bolnikih s hemofilijo.

Oralni antikoagulantni, heparin, fondaparinux, idraparinux in lepirudin

Ker so indikacije za antikoagulacijsko zdravljenje vse številnejše, so tudi zapleti zaradi krvavitev pogostejši. Življenje ogrožujoče krvavitve pri bolnikih z oralnim antikoagulacijskim zdravljenjem obravnavamo s svežo zmrznjeno plazmo, ker vitamin K prepozno učinkuje. S kliničnimi raziskavami so dokazali, da rFVIIa v enkratnem odmerku samo 5 µg/kg normalizira PČ pri bolnikih z oralnim antikoagulantnim zdravljenjem (35). Menijo, da je zagotovo učinkovit odmerek 20 µg/kg (35) (Ulla Hedner, osebna komunikacija). Primerjavo klinične učinkovitosti in stroškov zdravljenja med svežo zmrznjeno plazmo in rFVIIa še niso naredili.

Resnejše krvavitve pri bolnikih, ki prejemajo nefrakcionirani heparin (UFH), zdravimo s protamin sulfatom (odmerek 1mg/100 enot »prekomernega heparina«). Fondaparinux, idraparinux in lepirudin takšnega antidota nimajo, zato za krvavitev ni na voljo učinkovitega zdravljenja. Dodatno je lahko pri bolnikih, zdravljenih z lepirudinom, ki imajo hkrati ledvično insuficienco, krvavitev zaradi podaljšane razpolovnega časa zdravila še obsežnejša. Če upoštevamo način delovanja, je lahko morda rFVIIa način zdravljenja v primeru hudih krvavitev pri teh bolnikih (36, 37). Priporočil o odmerku zdravila zaenkrat ni.

Presaditev krvotvornih matičnih celic

Poteka klinična raziskava pri bolnikih z alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) (38). Gre za randomizirano raziskavo s placebom. Vključili so bolnike, ki so po treh dneh zdravljenja še naprej hudo krvaveli, zato so dobili rFVIIa ali placebo. Bolnike, ki imajo samo podkožne krvavitve in manjše krvavitve ob izstopnem mestu CVK, niso vključili v raziskavo. Raziskava je v zaključnem obdobju in v prihodnjem letu bodo znani rezultati.

Pogosta vprašanja

Ali je rFVIIa lahko učinkovit tudi ob smrtni triadi pri poškodovancu (acidoza, hipotermija in koagulopatija)? Hipotermija, acidoza in obsežna izguba krvi učinkujejo na vsako stopnjo normalno delujoče hemostaze, kar vpliva na operativni poseg (39). Sodeč po številnih poročilih v strokovni literaturi, rFVIIa lahko učinkuje tudi ob prisotnosti enega ali celo več dejavnikov »smrtne triade«. Potrebno pa je hkrati agresivno zdraviti acidozo, hipotermijo in dodajati krvne pripravke. Kdaj je optimalni čas za zdravljenje poškodovanca z rFVIIa? Prevladuje stališče, da je potrebno začeti zdraviti čimprej, tj.

še preden nastopi »smrtna triada« pri poškodovancu (14, 20, 40). Verjetno imajo najbolj utečena priporočila, kdaj pri poškodovancu oziroma pri bolniku z neobvladljivo krvavitvijo začeti zdraviti z rFVIIa, v Izraelu (Razpr. 2, Razpr. 3).

Razpr. 3. Pogoji za začetek zdravljenja z rFVIIa (Izraelska priporočila).

Table 3. *Conditions for initiation of rFVIIa treatment (Israeli guidelines).*

- Čas: po 8–10 enotah krvi/koncentriranih eritrocitov. Time: after 8–10 blood units/conc. erythrocytes.
- Fibrinogen > 0,5 g/L. Fibrinogen > 0,5 g/L.
- Število trombocitov > 50 × 10 ⁹ /L. Platelets counts no. > 50 × 10 ⁹ /L.
- pH > 7,1. pH > 7,1.
- Hkratno nadomestno zdravljenje s pripravki eritrocitov, trombocitov in sveže zmrznjene plazme. Simultaneous supplemental treatment with blood products.
- Hipotermija ne omejuje uporabo rFVIIa. Hypothermia does not limit the rFVIIa usage.
- rFVIIa je potrebno dopolnjevati z kirurško hemostazo. rFVIIa needs to be supplemented with surgical hemostasis.
- Začetni odmerek: 90–100 µg/kg telesne teže. Initial dose: 90–100 µg/kg.

Kateri je optimalni odmerek rFVIIa? Navajajo različne odmerke zdravila od 20 do 120 µg/kg. Najpogosteje so uporabljali odmerek 90 µg/kg. To je tudi odmerek, ki se uporablja pri bolnikih s hemofilijo.

Kako je s ponavljajočimi odmerki zdravila? Če upoštevamo kratko razpolovno dobo rFVIIa, ki je dve uri, je smiselno pri poškodovancu odmerek zdravila ponoviti v primeru, ko se po prvem odmerku krvavitev prehodno zmanjša, nato pa ponovno poveča. Po izraelskih priporočilih za uporabo rFVIIa pri neobvladljivi krvavitvi začnemo zdraviti z odmerkom 90–100 µg/kg iv. Odmerek zdravila ponovimo, če ni zadovoljive hemostaze po 15–20 minutah. Kolikokrat lahko v takšnih primerih zaporedoma zdravilo damo, ne vemo. Navajajo pa največ do pet zaporednih odmerkov zdravila.

Kako spremljati učinek zdravljenja? Ker ne moremo spremljati učinka zdravljenja z nobeno od laboratorijskih metod, je najbolj primerno spremljati hemodinamske kazalce in kazalce aktivnosti krvavitve (hemogram). Ker pa zaradi zdravljenja pride do skrajšanja aPTČ in PČ oz. INR ter porasta koncentracije fibrinogena, določimo tudi te parametre.

Ali lahko rFVIIa uporabimo v primeru sindroma DIK? Končnega odgovora še ni. Zaenkrat prevladuje mnenje, da je sindrom DIK relativna kontraindikacija za zdravljenje z rFVIIa. Kenet s sodelavci meni, da to morda ne drži (13). Tudi druga poročila o učinkovitem zdravljenju z rFVIIa bolnikov s polno razvito klinično in laboratorijsko sliko sindroma DIK govorijo temu v prid (20). Nenazadnje smo učinkovito z rFVIIa zdravili bolnico s sindromom DIK tudi v Sloveniji.

Kakšni so stroški zdravljenja z rFVIIa? Cena za 90 µg zdravila je okvirno 60 evrov, kar pomeni, da je cena enega odmerka rFVIIa za 70kg težkega bolnika 4200 evrov. Zaradi kratke razpolovne dobe zdravila in ker je potrebno pri bolnikih s hemofilijo odmerke zdravila ponavljati, lahko strošek dnevnega zdravljenja presega 50.000 evrov. Pri drugih bolnikih za zaustavitev življenje ogrožujoče krvavitve lahko zadošča že en sam odmerek zdravila. Stroškovna analiza, ki bi primerjala stroške danes uveljavljenega zdravljenja krvavitev pri poškodovancih brez dodatka rFVIIa z zdravljenjem rFVIIa, napram še ni bila narejena. Zavedati se moramo, da je tudi zdravljenje s pripravki krvi (polna kri, koncentrirani eritrociti in trombociti, sveže zmrznjena plazma), traneksamično kislino in fibrinskimi lepilom zelo drago. K temu je potrebno prišteti še stroške morebitne dodatne operacije ali ponovne operacije, ukrepe zdravljenja,

ki so posledica dolgotrajnega šokovnega stanja pri bolniku (oddelki intenzivne nege, potreba po hemodializah) in seveda tudi podaljšano obdobje okrevanja ali morda celo smrtni izid.

Zaključki

rFVIIa je učinkovito zdravilo prve izbire pri bolnikih s hemofilijo A in hemofilijo B, ki imajo inhibitorje. Njegova uporaba v skladu z veljavnimi priporočili tudi ni sporna pri bolnikih s pomanjkanjem FVII in FXI. Številni opisani primeri v strokovni literaturi pa kažejo, da ima rFVIIa lahko tudi pomembno vlogo pri zdravljenju krvavitev zaradi poškodb in operacij, ki jih sicer z uveljavljenimi načini zdravljenja ne obvladamo. Rezultatov kontroliranih kliničnih raziskav zaenkrat še ni. Obstaja še mnogo nejasnosti, povezanih z uporabo rFVIIa pri teh bolnikih. Zdi pa se, da smo z rFVIIa dobili možnost še »ene in zadnje poteze«, s katero lahko odločilno vplivamo na končni izid zdravljenja.

Literatura

- Hedner U, Kisiel W. Use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high-titer inhibitors. *J Clin Invest* 1983; 71: 1836–41.
- 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: 542–7.
- Hedner U. Treatment of patients with VIII and factor IX inhibitors with special focus on the use of recombinant FVIIa. *Thromb Haemost* 1999; 82: 531–9.
- Hay CRM, Nagrieg C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia A with rFVIIa: a multicenter study. *Thromb Haemost* 1997; 75: 432.
- Gofrit ON, Leibovici D, Shapira SC, Shemer J, Stein M, Micmelson M. The trimodal death distribution of trauma victims: military experience from Lebanon war. *Mil Med* 1997; 162: 24–6.
- Sauaja A, Moore FA, Moore EE. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; 38: 185–93.
- Gando S, Tedo I, Kubota M. Post-trauma coagulation and fibrinolysis. *Crit Care Med* 1992; 20: 594–600.
- Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, Kemmotsu O. Significant correlations between tissue factor and thrombin markers in trauma and septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1111–5.
- Treib J, Haass A, Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemost* 1997; 78: 974–83.
- Krause KR, Howells GA, Buhs CL. Hypothermia induced coagulopathy during hemorrhagic shock. *Am Surg* 2000; 66: 348–54.
- Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, Ragno G, Khuri S, Altschule MD. Hypothermia induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg* 1987; 205: 175–81.
- Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function and fibrinolytic activity. *J Trauma* 1998; 44: 846–54.
- Kenet G, Walden R, Martinowitz U, Eldad A. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999; 354: 1879.
- Martnowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, et al. Recombinant activated FVII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001; 51: 431–9.
- Friederich PW. Effect of rFVIIa on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2003; 362: 201–5.
- Porte RJ. The risk of bleeding during liver surgery and liver transplantation and effect on outcome. *Bloodline Reviews* 2001; 1: 14–5.
- Shami VM, Caldwell SH, Hespeneide EE, Arseneau KO, Bickston SJ, Macik BG. rFVIIa for coagulopathy for fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl* 2003; 9: 138–43.
- Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtsten E. rFVIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1930–7.
- Lodge P, Jonas S, Jaecck D, Fridberg MJ. rFVIIa in partial hepatectomy: a randomised placebo-controlled, double-blind clinical study. Abstract book. Boston: American Association for the Study of Liver Diseases, 2002: 25–5.
- Aggarwal A, Catlett J, Alcorn K. Use of rFVIIa in the management of intractable bleeding in surgical and trauma patients. Abstract book of 43th meeting of American Society for Hematology. Orlando: American Society for Hematology, 2001: 367–7.
- Hendriks HG, van de Maaten JM, de Wolf J, Waterbolk TW, Slooff MJ. An effective treatment of severe intractable bleeding after valve repair by one single dose of activated rFVIIa. *Anesth Analg* 2001; 93: 287–9.
- Aldouri M. The use of rFVIIa in controlling surgical bleeding in non-haemophilic patients. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: Suppl 1: 41–6.
- Svartholm E, Annerhagen V, Lanne T. Treatment of bleeding in severe necrotizing pancreatitis with rFVIIa. *Anesthesiology* 2002; 96: 1528–8.

24. Ng HJ, Koh LP, Lee LH. Successful control of postsurgical bleeding by rFVIIa in a renal failure patient given low molecular weight heparin and aspirin. *Ann Hematol* 2003; 82: 257-8.
25. Zver S, Andoljsek D, Cernelc P. Effective treatment of life-threatening bleeding with rFVIIa in a patient with acute promyelocytic leukaemia. *Eur J Haematol* 2004; 72: in press.
26. Schmidt ML, Gamerman S, Smith HE, Scott JP, DiMichele DM. rFVIIa therapy for intracranial hemorrhage in hemophilia A patients with inhibitors. *Am J Hematol* 1994; 47: 36-40.
27. Arkin S, Cooper HA, Hutter JJ, Miller S, Schmidt ML, Seibel NL et al. rFVIIa therapy for intracranial hemorrhage in patients with hemophilia A with inhibitors. Results of the Novoseven emergency-use program. *Haemostasis* 1998; 28: 93-8.
28. Mayer SA. Intracerebral hemorrhage: natural history and rationale of ultra-early hemostatic therapy. *Intensive Care Med* 2002; 28: Suppl 2: S235-40.
29. Veschev I, Elran H, Salame K. rFVIIa for rapid preoperative correction of warfarin-related coagulopathy in patients with acute subdural hematoma. *Med Sci Monit* 2002; 8: 98-100.
30. Karadimov D, Binev K, Nachkov Y, Platikanov V. Use of rFVIIa during neurosurgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 15: 330-2.
31. McCrae KR, Cines DB. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Semin Hematol* 1997; 34: 148-58.
32. Moscardo F, Perez F, de la Rubia J, Balewrdi B, Lorenzo JI. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using rFVIIa. *Br J Haematol* 2001; 113: 174-6.
33. Kristensen J, Killander A, Hippe E, Helleberg C, Ellegard J, Holm M et al. Clinical experience with rFVIIa in patients with thrombocytopenia. *Haemostasis* 1996; 26: 159-64.
34. Lisman T, Moschatsis S, Adelmeijer J, Nieuwenhuis K. rFVIIa enhances deposition of platelets with congenital or acquired alpha IIb beta III deficiency to endothelial cell matrix and collagen under conditions of flow via tissue factor-independent thrombin generation. *Blood* 2003; 101: 1864-70.
35. Erhardtsen E, Nony P, Dechavanne P, Boissel JP, Hedner U. The effect of rFVIIa in healthy volunteers receiving acenocoumarol to an international normalised ratio above 2,0. *Blood Coagul Fibrinol* 1998; 9: 741-8.
36. Lewis B, O'Leary M, Vinh T. Successful use of rFVIIa to reverse enoxaparin overdose in an adult patient with intracranial bleeding. *Thromb Haemost* 2001; 84: 2633.
37. Heuer L, Denter M, Rehra N, Blumenberg D. rFVIIa stops severe bleeding from abdominal wall haematoma induced by an overdose of heparin in high risk patient-case report. *Br J Anaesth* 2002; 89: Suppl 1: 19-20.
38. Bacigalupo A. Haematopoietic stem cell transplants: the impact of haemorrhagic complications. *Blood Rev* 2003; 17: S6-S10.
39. Lynn M, Jeroukhimov I, Klein Y, Martinowitz U. Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: Suppl 2: S241-7.
40. O'Neill PA, Bluth M, Gloster ES. Successful use of rFVIIa for trauma-associated haemorrhage in a patient without preexisting coagulopathy. *J Trauma* 2002; 52: 400-5.