

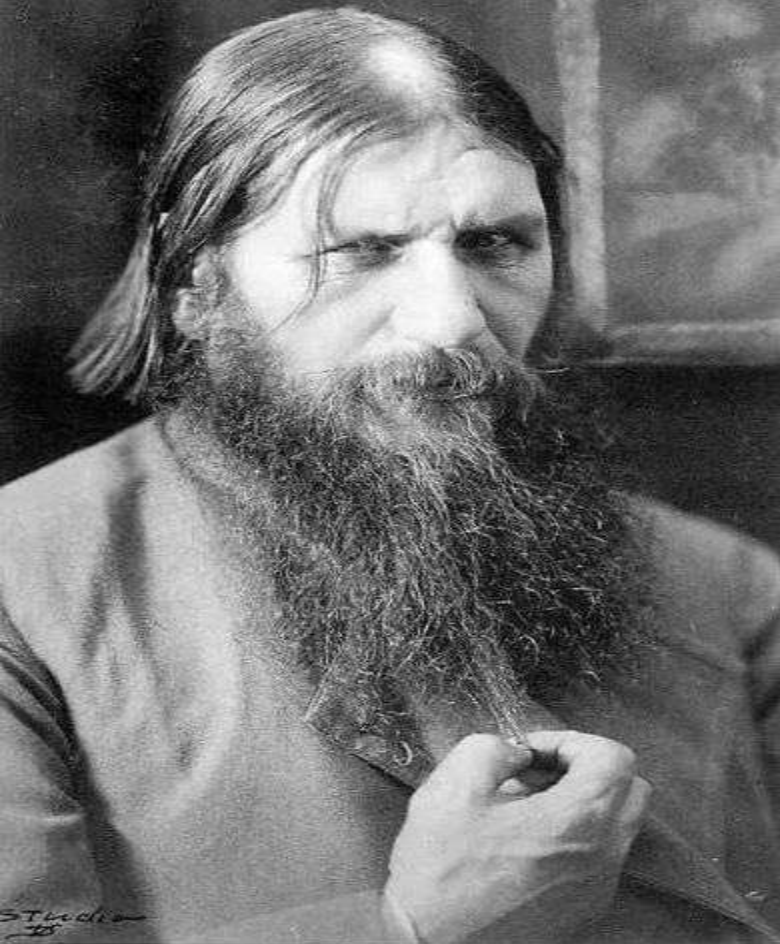


## Dagmar Seidlová

ARO II pracoviště reprodukční medicíny  
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny  
Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity Brno,  
Fakultní nemocnice Brno  
*dseidlova@fnbrno.cz*



**Rekombinantní faktor VIIa u nezvladatelného  
krvácení v intenzivní péči:  
od experimentu ke klinické praxi  
10(a více) let..**



Skutečnost, která měla zůstat před veřejností utajena, byla vážná nemoc následníka trůnu Alexeje Nikolajeviče (1904–1918). Tento malý chlapec trpěl totiž zákeřnou hemofilií, jakékoli sebemenší poranění mu mohlo způsobit dlouhodobé krvácení.

Roku 1909 měl carevič malou nehodu, která mu však v souvislosti s jeho chorobou velmi přitížila. Nikdo si nevěděl rady. Nakonec byl povolán sám Rasputin, kterému se podařilo svými modlitbami a hypnotickými schopnostmi chlapce uzdravit. Je otázka, zda-li to byla pouhá náhoda, či zda měl Rasputin opravdu takový léčitelský dar. Důležité je ale to, že od té doby mu byli car s carevnou velmi nakloněni a nedali na něj dopustit.

Wikipedia:

# Vývoj rFVIIa

- U 20 % těžkých hemofiliků jsou koncentráty příslušných koagulačních faktorů, kterými jsou běžně hemofilici léčeni, neúčinné z důvodu produkce inhibitoru proti FVIII nebo FIX.
- používán aktivovaný protrombinový komplex s hemostatickým efektem v 50 – 65 %
- léčba však často komplikována TEN

# Vývoj rFVIIa

- jako hlavní hemostatický agens nezávislý na přítomnosti FVIII/IX určen FVII (FVIIa)
- 80. léta purifikovaný rFVIIa prokázán i efekt u lidí
- prokázán hemostatický efekt plazmatického purifikovaného FVIIa u prvních pacientů s hemofilií a inhibítorem
- farmakologické dávky FVIIa se vážou v místě poranění na tkáňový faktor (TF), aktivují FX a vedou k tvorbě trombinu

# Vývoj rFVIIa

Eptakog alfa (aktivovaný) je rekombinantní koagulační faktor VIIa s molekulovou hmotností asi 50 000 daltonů vyrobený pomocí genového inženýrství z ledvinových buněk mláďat křečků (BHK buňky).

- preklická fáze, při níž byl hemostatický efekt rFVIIa demonstrován na hemofilických psech a warfarinizovaných krysách.

# Vývoj rFVIIa

- Bezpečnost přípravku ověřována v devadesátých letech na studiích srovnávajících efekt rFVIIa a aPTT na systémovou aktivaci koagulace na králících: u rFVIIa - nebyla prokázána systémová aktivace koagulace, kdežto u PTT byly prokázány známky systémové aktivace koagulace a snížení počtu trombocytů.

- Účinek rFVIIa není u hemofilických pacientů závislý na hladině inhibitoru FVIII/FIX a nevyvolává anamnestickou odpověď (58).
- Riziko vytvoření inhibitoru proti FVII/rFVII u pacientů léčených rFVIIa je minimální u hemofiliků, vyšší u pacientů s deficitem FVII (zvláště u těch, kteří byli v minulosti léčeni plazmatickým FVII)
- Incidence trombemolických komplikací po rFVIIa je extrémně nízká

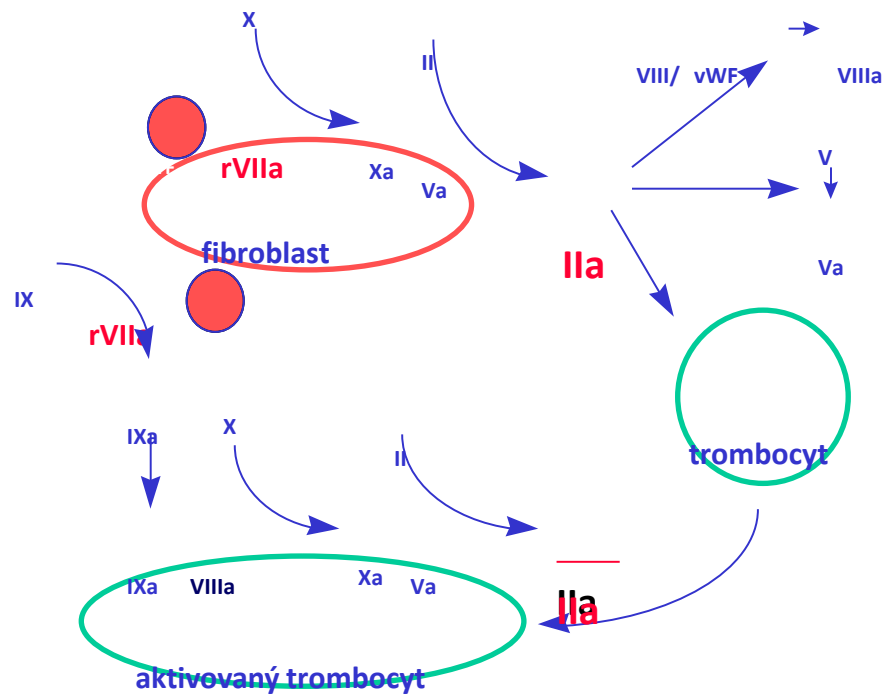
# Vývoj rFVIIa

- první klinické zkoušky - první pacient léčený rFVIIa se objevil v roce **1988**. Jednalo se o otevřenou chirurgickou synovektomii u hemofilika, terapie byla efektivní a proběhla bez komplikací.
- 1996 Ingerslev a Shapiro v 1998 léčili rFVIIa sérii pacientů s inhibítorem podstupující chirurgické zákroky, kdy byla prokázaná účinnost 90 – 100 %.



# Mechanismus účinku

- **Hemostatický efekt rFVIIa spočívá hlavně ve zvýšení tvorby trombinu na povrchu aktivovaných destiček. Toto množství trombinu pak zajistí: další aktivaci destiček, zvýšení adhese a agregace destiček, tvorbu dostatečně pevné fibrinové zátky, dostatečnou aktivaci TAFI a FXIII**
- **rFVIIa zvyšuje tvorbu iniciálního trombinu a zkracuje tak čas nutný k aktivaci dostupných destiček**
- **a to v místě poranění cévy, kde dochází k expresi TF**



Modifikováno dle: Monroe et al. (1994) Br J Haematol 88, 364 - 371, Hoffman et al. (1995) Blood 86, 1794 - 1801

# Registrace a indikace

- Registrace rFVIIa (NovoSeven®) v roce 1996.
- pacienti s vrozenou hemofilií s inhibitory proti koagulačním faktorům VIII nebo IX > 5 BU
- pacienti s vrozenou hemofilií, u kterých se očekává vysoká anamnestická odpověď na faktor VIII nebo IX
- pacienti se získanou hemofilií
- pacienti s vrozeným nedostakem faktoru VII
- pacienti s Glanzmannovou trombastenii s protilátkami k GP IIb-IIIa a/nebo HLA

- Od r. 1996 bylo u hemofiliků a pacientů se získanou hemofilií podáno 700 000 standardních dávek rFVIIa = 90 µg/kg.
- Bylo zaznamenáno 16 trombembolických příhod, 6 v rámci klinických zkoušení, přičemž u žádné nebyl prokázán přímý kauzální vztah k podání rFVIIa a 80 % těchto pacientů mělo prokázané zvýšené riziko vzniku trombotické příhody

# Historie podání u nehemofilických pacientů

- První kazuistika podání rFVIIa v jiných než hemofilických indikacích se týkala případu doposud zdravého vojáka, který utrpěl poranění třísla komplikované život ohrožujícím krvácením rezistentním na standardní terapii. Jako „rescue“ postup mu byl podán rFVIIa. Poté došlo k úpravě koagulační poruchy i zástavě krvácení a následně stabilizaci stavu pacienta.

# NovoSeven v ČR

- před patnácti lety schválen dovoz
- zahájena léčba prvních hemofiliků
  
- v roce 1998 v ČR první podání u krvácející dětské pacientky bez primární poruchy koagulace
  
- na KARIM FN Brno první podání: kontinuální 24hod infúze u pacientky s hemoragií po operaci skoliosy

# rFVIIa u nehemofilických pacientů

Přehled indikací, kde byly prezentovány nebo publikovány zkušenosti s rFVIIa při terapii krvácení (event. zde probíhají klinická zkoušení):

- ICH
- trauma, popáleniny
- PPH
- kardiochirurgie
- závažná krvácení při chirurgických výkonech
- trombocytopenie a trombastenie
- porušená funkce jater
- pacienti léčení orálními antikoagulancii
- stavy po transplantaci kostní dřeně
- přehled hlavních klinických zkoušení s rFVIIa se zaměřením na bezpečnostní profil (Levi 2006)

# rFVIIa podmínky

*Motto: kyselá studená voda se nesráží ať s NovoSeven nebo bez něj*

- dostatečná hladina fibrinogenu – optimálně nad **2g/l**
- korekce acidosisy – bikarbonát – pH nad **7,20**
- korekce hypotermie - zahřívání pacienta
- „minimálně“ 90ug/kg, ideální **100-140ug/kg**
- i přes off-label indikaci podání v jiných než „hemofilických“ indikacích v doporučeních pro léčbu krvácení jak českých tak evropských



# rFVIIa – klinické registry

- Off-label indikace versus klinické doporučení?
- ve světě několik rozsáhlých klinických randomizovaných, prospektivních i retropektivních studií,
- největší krvácení u traumatizovaných
- publikována řada prací opírajících se o jednotlivé kazuistiky, či review z těchto prací vycházejících.
- Výsledky všech těchto prací nebyly jednoznačné, zvláště s ohledem na etické principy léčby.
- ani do budoucna nelze předpokládat provedení rozsáhlých studií, zvláště s ohledem na to, že preparát NovoSeven<sup>®</sup> se již dostal do klinických doporučení a tedy obtížně jej můžeme z léčby u části pacientů vyřadit

- možností sledování účinnosti přípravku se jeví zavedení registrů s údaji o klinickém použití N7 v jiných indikacích, než pro které je schválen - tedy pro případy léčby ŽOK u pacientů bez primární poruchy koagulace. V celém světě existuje v současnosti několik národních klinických registrů.
- V rámci sledování účinnosti léčby ŽOK preparátem rFVIIa byl vypracován v rámci České republiky klinický registr jeho použití - **UniSeven registr**. Na jeho vzniku participovali odborníci jak z oboru informačních technologií, tak z hematologie a intenzivní medicíny Masarykovy a Karlovy university.

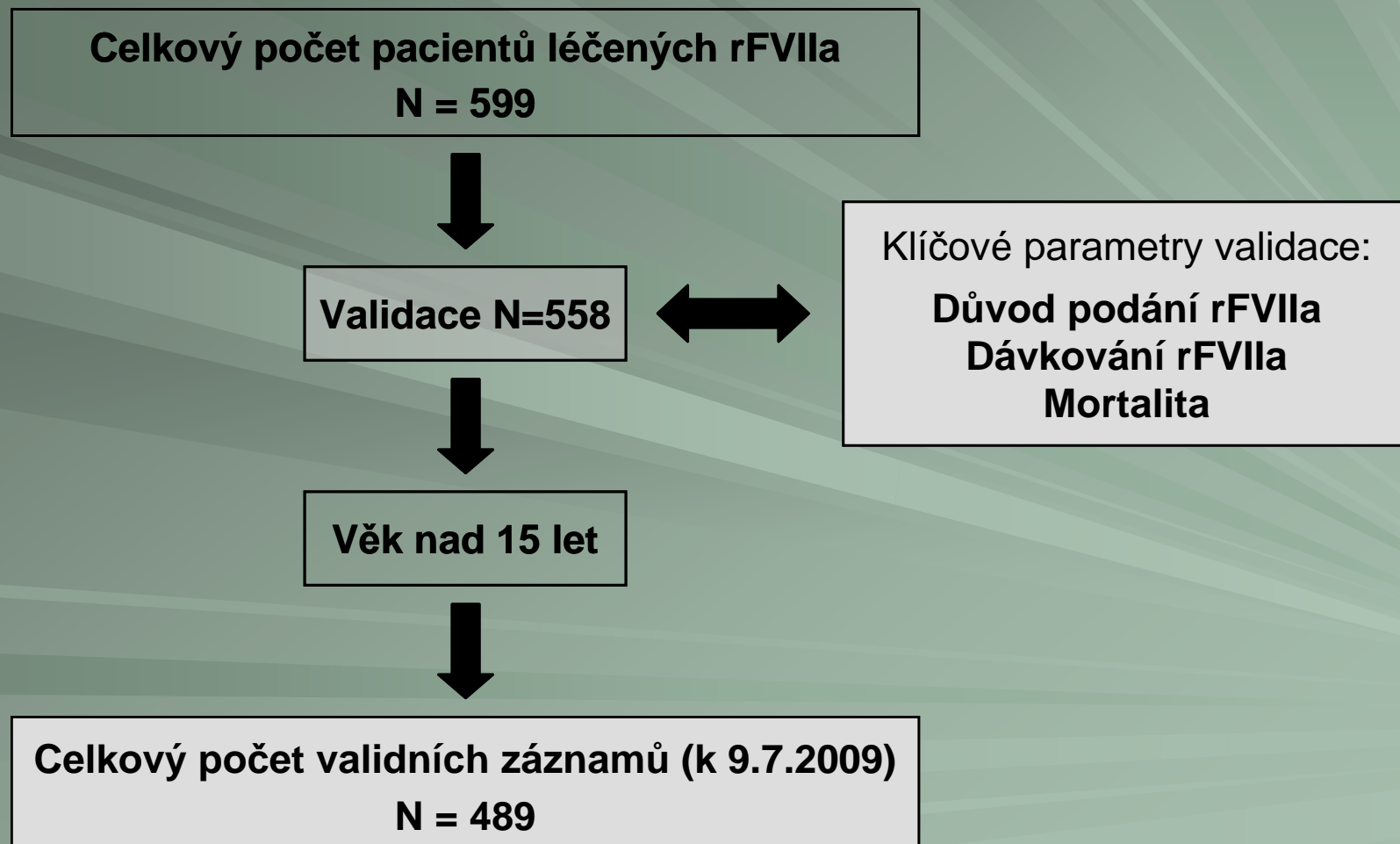
# UniSeven registr 2001.. (2004 - )

- podání rFVIIa v „nehemofilických“ indikacích
- Na základě pilotního projektu 2001 - 2004
- mezinárodní: ČR, Slovensko, Slovinsko, Polsko a Maďarsko
- vědecký akademický projekt Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy university
- podporován grantem společnosti NovoNordisk Česká republika. Poskytovatel grantu nemá možnost zasahovat do sběru ani zpracování dat, ani jinak ovlivňovat vstupy či výstupy registru.

# Analýza UniSeven reg 2004 - 2009

- Česká republika: do současnosti více jak 600 podání pro život ohrožující krvácení
- do roku 2009 558 podání
- 489 pacientů starších 15 let
- z toho 295 mužů
- 194 žen

# Validace (k 1.7.2009)

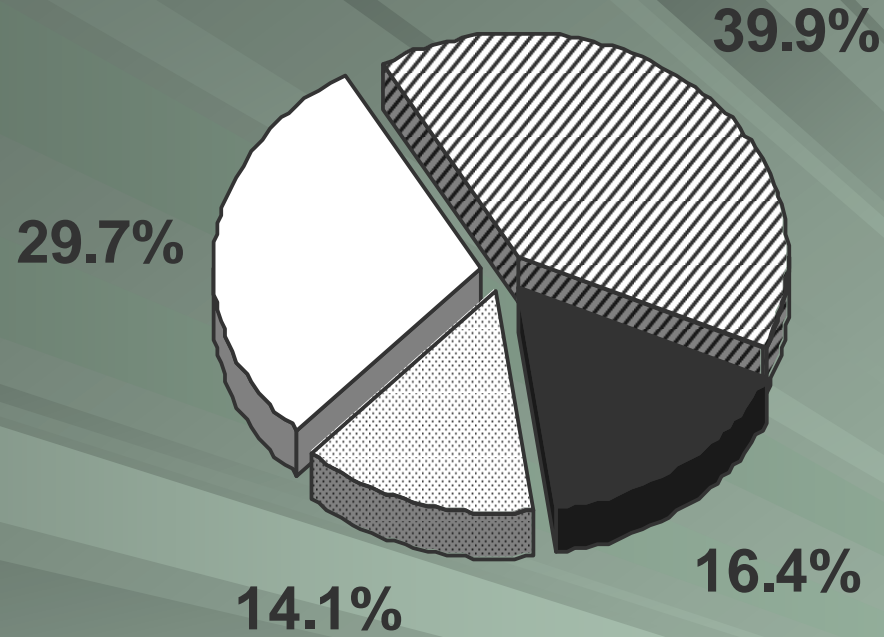


# Analýza UniSeven reg 2004 - 2011

- Česká republika: do současnosti více jak 700 podání pro život ohrožující krvácení
- analýza 489 pacientů starších 15 let do roku 2009
- z toho 295 mužů
- 194 žen

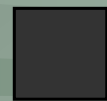
N = 489

# Příčiny ŽOK



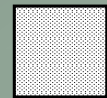
Trauma

N=195



PPH

N=80



Kardiochirurgie

N=69



Ostatní

N=145

Přežil	N	%
Ne	160	32,7
Ano	329	67,3
Celkem	489	100,0

Přežil	Muži		Ženy		p
	N	%	N	%	
Ne	123	41,7	37	19,1	<b>&lt; 0,001</b>
Ano	172	58,3	157	80,9	
Celkem	295	100,0	194	100,0	



# identifikace pro další hodnocení

- Trauma bylo nejčastější příčinou podání v celém souboru pacientů (40 %) a u mužů (50,2 %).
- U žen ve fertilním věku pak bylo PPH příčinou podání rFVIIa více jak v polovině případů (54,1 %) a navíc tyto pacientky měřeno mortalitou (2,5 %) vykázaly největší léčebný profit.

# ŽOK u traumatizovaných

- **hodnocena úspěšnost léčby sledováním mortality**
- **dávkování, úprava laboratorních výsledků, velikost krevní ztráty a množství podaných transfúzních přípravků a náhradních roztoků**
- **Analýza zemřelých a srovnání s přeživšími**

# Vybrané laboratorní a klinické parametry, léčba krevními komponentami a náhradními roztoky

- Po podání rFVIIa došlo ke statisticky významné úpravě hladiny hemoglobinu, hematokritu, koagulačních časů a zmenšení odhadované krevní ztráty.
- Signifikantně se zmenšilo množství podávaných transfúzí erytrocytárního koncentrátu a náhradních roztoků na bázi škrobu.

# UniSeven – peripartální krvácení

- hodnocena úspěšnost léčby PPH sledováním mortality
- dávkování, úprava laboratorních výsledků, velikosti krevní ztráty a množství podaných transfúzních přípravků a náhradních roztoků
- hypotéza: časné podání rFVIIa před zvažovaným provedením hysterektomie, může vést k jejímu odvrácení a tím k zachování fertility

# Závěr

- 122 (62,6 %) ze 195 traumatizovaných pacientů přežilo, pokud bychom zahrnuli i poraněné, kteří přežili první den, zvýšil by se počet přeživších na 157 (80,5 %).
- 78 pacientek (97,5%) s PPH přežilo  
U 74,3 %, kde byl rFVIIa podán zavčas, se podařilo zachovat fertilitu.

# Závěr

- Využití jiných metod výzkumu včetně klinických registrů se jeví možnou alternativou zavádění nových preparátů do praxe
- I na základě výsledků z UniSeven registru i dalších registrů národních i mezinárodních byla publikována klinická doporučení týkající se léčby rFVIIa u ŽOK i PPH.

# léčba ŽOK, rFVIIa co dál

■ nové klinické studie? ....nelze očekávat

■ nové preparáty? rekombinantní fXIII

v budoucnu? ....rekombinantní fibrinogen?

možná i další krevní komponenty? hemoglobin, erytrocyty?

tedy opravdu blood-less? nebo  
no- human blood?

- Abshire T, Kenet G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J. Thromb. Haemost.* **2004**;2:899–909.
- Abshire T, Kenet G. Safety update on the use of recombinant factor VIIa and the treatment of congenital and acquired deficiency of factor VIII or IX with inhibitors. *Haemophilia* **2008**; 14:898-902.
- Ahonen J, Jokela R: Recombinant factor VIIa for life-threatening post-partum haemorrhage. *Br J Anaesth* **2005**; 94:592–595.
- Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost* **2004**; 2: 1700–8.
- Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa vs. factor VIII inhibitor bypass activity – reply to a rebuttal. *J Thromb Haemost* **2005**; 3: 822.
- Alfirevic Z, Elbourne D, Pavord S, Bolte A, Van Geijn H, Mercier F, et al. Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage. The northern european registry 2000-2004. *Obst Gynecol* **2007**, 110: 1270-8.
- Barillari G, Frigo M, Casarotto M, Farnia A, Masse B, Wetzl R, Biachin A, Rabi A, Malacarne P, Pasca S, Bigotto E. Use of recombinant activated factor VII in severe post-partum haemorrhage: Data from Italian Registry A multicentric observational retrospective study. *Trombosis Research* **2009**, 6: 41-47.
- Bick R L, Frenkel E P, Baker W F, Sarode R Hematological Complications in Obstetrics, Pregnancy and Gynecology; *Cambridge University Press* **2006**, New York.
- Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* **2002**; 106:2550–54.
- Binder T, Cvachovec K, Černý V, Dulíček P, Š. Feyereisl J, Kvasnička J, Měchurová A, Penka M, Roztočil A, Salaj P, Seidlová D, Ševčík P, Valenta J. Diagnostika a léčba akutního peripartálního život ohrožujícího krvácení – doporučený postup. *Ceská gynekologie* **2008**; 73, č.6: 377-379.



- Binder T, Salaj P Hematologické komplikace v porodnictví a gynekologii. In Cetkovský P et al Intenzivní péče v hematologii; *Galén* 2004; Praha 308 – 332.
- Binder T. Šokové stavy v porodnictví; Moderní porodnictví; *Grada* 2008, 303-304.
- Biss TT and Hanley JP. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven) in intractable haemorrhage: use of a clinical scoring system to predict outcome. *Vox Sanguinis* 2006; 90:45-52.
- Blatný J, Cvachovec K, Černý V, Kasal E, Penka M, Salaj P, Višňa P. Zásady podpory koagulace u život ohrožujícího a neztišitelného krváčení – konsenzuální stanovisko. *Anesteziologie a intenzivní medicína* 2006; 6.
- Blatny J, Kohlerova S, Zapletal O, Fiamoli V, Penka M, Smith O; Prophylaxis with recombinant factor VIIa for the management of bleeding episodes during immune tolerance treatment in a boy with severe haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia*. 2008 Sep;14(5):1140-2.
- Boffard KD, Riou B, Warren B et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J. Trauma*. 2005; 59:8 –18.
- Bosch J, Thabut D, Bendtsen F et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1123–1130.
- Bowman LJ et al. Use of Recombinant Activated Factor VII Concentrate to Control Postoperative Hemorrhage in Complex Cardiovascular Surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85:1669 –1677.
- Bulíková A Diferenciální diagnostika DIC. In Penka M, Bulíková A, Matýšková M, Zavřelová J Diseminovaná intravaskulární koagulace; *GRADA Publishing a.s.* 2003; Praha 119-133.
- Danilos J, Goral A, Paluszkiwicz P, Przesmycki K, Kotarski J. treatment with recombinant factor VIIa for intractable bleeding at pelvic surgery. *Obstet Gynecol* 2003; :1172-1173.
- Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, Gill RS. Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: randomized double-blind placebocontrolled pilot study. *Br J Anaesth* 2005;95:596–602.
- Diringer M et al. Risk of thromboembolic events in controlled trials of rFVIIa in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008; 39(3):850-856.

- Duffy M.R. Guidelines for use of recombinant factor VIIa in life-threatening post-partum haemorrhage. *International Journal of Obstetric Anesthesia* **2007**, 16: 299-300.
- Duffy MR. recombinant factor VIIa be used for the treatment of patients with severe blunt trauma? *British journal of hospital medicine* **2007**; vol. 68, no. 12:688.
- Dutton RP et al. Factor VIIa for Correction of Traumatic Coagulopathy. *J. Trauma* **2004**; Vol 57, No 4:709-719.
- Dutton RP, Stein DM, Hess JR, Scalea TM. Recombinant factor VIIa and thromboembolic events. *JAMA* **2006**; vol 296, no1:43-4; author reply.
- Dutton RP et al. Scientific and logistical challenges in designing the CONTROL trial: recombinant factor VIIa in severe trauma patients with refractory bleeding. *Clinical Trials* **2009**; 0:1–13.
- Eikelboom JW, Bird R, Blythe D, Coyle L, Gan E, Harvey M, Isbister J, Leahy M, McIlroy D, Rahimpanah F, Ramanathan S, Strasser S, Ward C, Watts A, Towler S, Yi Q. Recombinant activated factor VII for the treatment of life-threatening haemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis* **2003**; 14:713–717.
- Ekert H, Brizard C, Eyers R, Cochrane A, Henning R. Elective administration in infants of low-dose recombinant activated factor VII (rFVIIa) in cardiopulmonary bypass surgery for congenital heart disease does not shorten time to chest closure or reduce blood loss and need for transfusions: a randomized, double-blind, parallel group, placebocontrolled study of rFVIIa and standard haemostatic replacement therapy versus standard haemostatic replacement therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* **2006**;17:389–95.
- Feyereisl J et al. Závažné postpartální hemoragie a doporučený postup k léčbě. *Česká gynekologie* **2008**; 73, č.6: 375-376.
- Fox Ch et al. Damage Control Resuscitation for Vascular Surgery in a Combat Support Hospital. *J. Trauma* **2008**; 65:1–9.
- Franchini M et al. Role of recombinant activated factor VII for the treatment of severe bleeding associated with disseminated intravascular coagulation: a systematic review. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* **2007**; 18:589–593.
- Franchini M, Franchi M., Bergamini V, Salvagno GL, Montagnana M and Lippi G. Critical Review on the Use of Recombinant Factor VIIa in Life-Threatening Obstetric Postpartum Hemorrhage. *Semin Thromb Hemost* **2008**; 34:104-112.
- Franchini M, Lippi G, Franchi M. use of recombinant activated factor VII in obstetric and gynaecological haemorrhage. *BJOG* **2007**;114:8–15.

- Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, 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;361:201–205.
- Galán A M, Tonda R, Pino M, Reverter JC, Ordinas A, Escolar G: Increased local procoagulant action: a mechanism contributing to the favorable hemostatic effect of recombinant FVIIa in PLT disorders. *Transfusion* 2006. 43: 885–891.
- Gielen-Wijffels SE, van Mook WN, van der Geest S, Ramsay G. treatment of severe bleeding with recombinant factor VIIa after kidney transplantation. *Intensive Care Med*. 2004; :1232-1234.
- Goodnough LT and Shander AS. Recombinant factor VIIa: safety and efficacy. *Curr Opin Hematol* 2007; 14:504-509.
- Goodnough LT, Lublin DM, Zhang L, Despotis G, Eby C. Transfusion medicine service policies for recombinant factor VIIa administration. *Transfusion* 2004; 44(9):1325-1331.
- Grounds M. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and its use in severe bleeding in surgery and trauma: a review. *Blood Rev*.2003; 17:11–21.
- Hardy J-F, Belisle S, Van der Linden P Efficacy and Safety of Recombinant Activated factor VII to Control Bleeding in Nonhemophilic Patients: A Review of 17 Randomized Controlled Trials *Annals of Thoracic Surgery* 2008; 86; 1038-48.
- Hay CRM. Thrombosis and recombinant factor VIIa. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1698–9.
- Haynes J, Laffan M, Platt F. Use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. *Int J. Obstet. Anesth*. 2007; 16:40–49.
- He S et al. The role of recombinant factor VIIa (FVIIa) in fibrin structure in the absence of FVIII/FIX. *J. Thromb. Haemost*.2003; :-1219.
- Hedner U and Ezban M. Tissue Factor and Factor VIIa as Therapeutic Targets in Disorders of Hemostasis. *Annu. Rev. Med*. 2008; 59:29–41.
- Hedner U et al. Successful use of recombinant factor VIIa in patient with severe haemophilia A during synovectomy. *Lancet*1988; :1193.
- Hedner U, Brun N. Recombinant factor VIIa (rFVIIa): its potential role as a hemostatic agent. *Neuroradiology* 2007; 49:789-793.
- Hedner U, Erhardt E. Potential role of recombinant factor VIIa as a hemostatic agent. *Clin. Adv. Hematol. Oncol*. 2007; 1:112–119.

# Děkuji za pozornost

