



Indikace a kontraindikace rFVIIa v traumatologii - současná terapeutická doporučení

Sviták R. ^{1, 2} Bosman R. ²

1 Zdravotnická záchranná služba Plzeňského kraje

2 Anesteziologicko-resuscitační klinika FN Plzeň

Dnešní menu

- 1. Rizika masivních krevních převodů*
- 2. Charakter těžkého krvácení u traumat*
- 3. Vlastnosti a účinky rFVIIa*
- 4. Indikace a kontraindikace rFVIIa v
traumatologii*
- 5. Závěry a doporučení pro praxi*

1. Rizika masívních krevních převodů

Masivní transfúze:

- hypokalcémia
- diluce koagulačních faktorů včetně trombo
- zhoršení funkce trombocytů
- toxické účinky **starší skladované krve**
 - ↓ pH
 - ↑ K^+ (1 TU = 20.5 ± 7.8 mmol K^+)

Rizika masívních krevních převodů

- Rizika krevních převodů

+

- Neprokazatelný léčebný přínos



Současný trend:

**minimalizovat neúčelné užití
krevních transfúzí a krevních
derivátů**

2. Těžké trauma

Masivní krvácení u traumat

= kombinace

- **chirurgického krvácení** – ošetřitelné
chirurgicky
- **difuzní “koagulopatické” krvácení** – zastavení
je obtížné nebo nemožné

Faktory zvyšující riziko krvácení u traumat

- 1. pH < 7.10**
- 2. ISS > 25**
- 3. t° < 34° C**

Faktory zvyšující riziko krvácení u traumat

Hypotermie

- Nejzávažnější
- Negativně ovlivňuje enzymatické reakce závislé na teplotě
- Podílí se na dysfunkci trombocytů

3. Rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa)

- systémové hemostatikum
- osvědčené v hematologických indikacích
- rFVIIa působí by-passovým účinkem při získaných a vrozených koagulopatiích včetně trombocytární dysfunkce
- *specifický mechanismus účinku* omezený na místo poraněné cévy
- **bez aktivace systémové hemokagulační kaskády**
- **vysoký bezpečnostní profil**

Mechanismus působení rFVIIa

- FVIIa se normálně vyskytuje v malém množství v cirkulaci
- FVIIa **není biologicky aktivní**
- pokud se **nenaváže na tkáňový faktor (TF) uvolněný v místě cévního poranění**
- **Komplex TF-FVIIa** → **aktivace koagulační kaskády na aktivovaném povrchu trombo**
 - ↓
Aktivované trombocyty adherují na místo poranění
 - ↓
Vznik fibrinové sraženiny lokalizované pouze na místo poranění

rFVIIa jako doplňková léčba při těžkém krvácení u traumat

(Martinowitz U et al, J Trauma.2001;51:431-439)

indikace:

v případě selhání chirurgické a konvenční hemostatické léčby

- **off label** užití

Bezpečnost rFVIIa v ne-hemofilických indikacích

avšak

- těžká acidóza ($< \text{pH } 7.1$) ruší účinek rFVIIa
- inhibici lze zvrátit alkalizační léčbou pomocí bikarbonátu sodného

Martinowitz U et al. J Trauma. 2001;50:721-729.

Novonordisk Company Report

Hong Meng Z. et al. J Trauma. 2003;55: 886-891

Kazuistika

Muž, 48 let, přijat na emergency s dg polytrauma
(bagr)

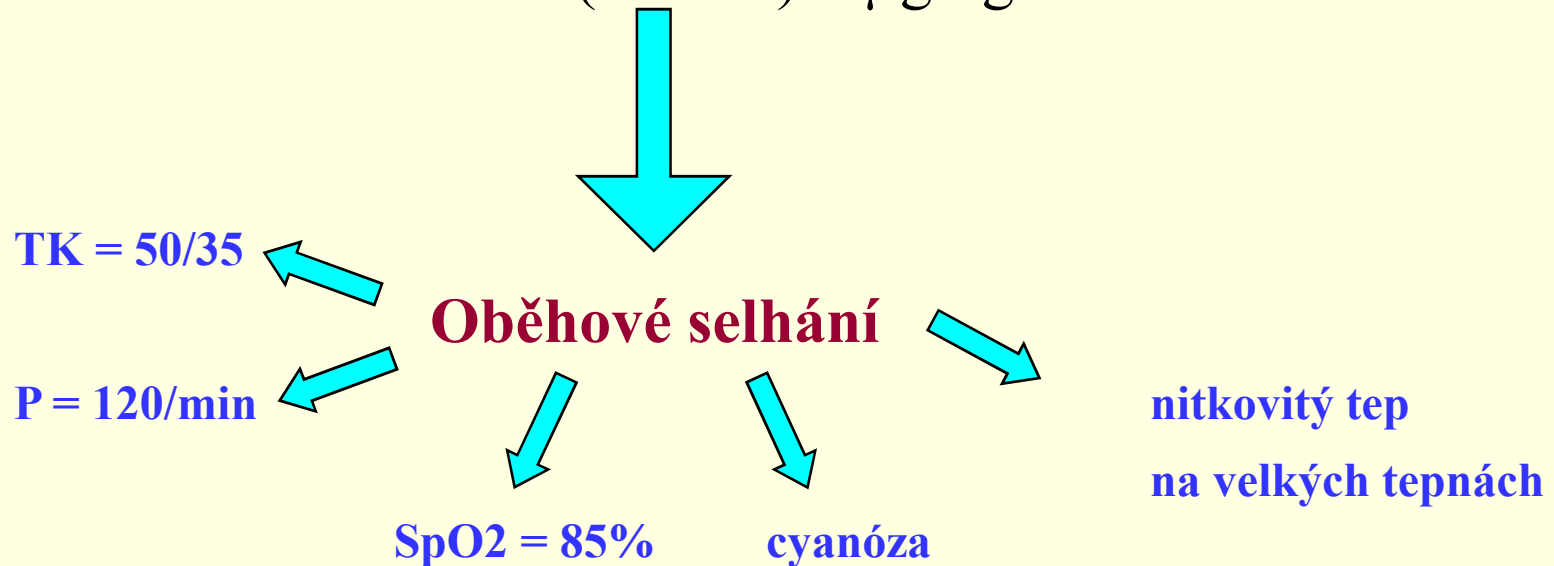
Diagnózy:

- polytrauma
- rozdrčená pánev
- odtržení močového měchýře
- masivní krvácení do pánve, inquin, DK s progresí obrovských hematomů
- otevřené fraktury DK
- těžký traumatický šok

Kazuistika

Léčba:

- Intubace + UPV ($\text{FiO}_2 = 1$)
- Agresivní objemová resuscitace ohřátými roztoky (krystaloidy 1500 ml, koloidy 2 000 ml)
- Transfúze: ERY-RES 22 TU
Substituce koagulačních faktorů: FFP 24 TU, fibrinogen
- Farmakologická podpora oběhu: resuscitační dávky Noradrenalinu (NORA) 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ t.hm. /min.



Kazuistika

Léčba:

! 1. podání rFVIIa (Novo Seven®) !

Dávka : 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ t.hm. i.v.

Léčebný účinek – během 12 minut:

- zlepšená barva
- hemodynamická stabilizace
- snížená potřeba vasopresorů 10x
- zlepšení periferní perfuze
- zlepšení hemokoagulace

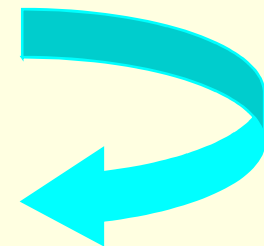
Kazuistika

Léčba:

Co následovalo ?

- pokračování resuscitace
- naložení pánevní fixace C ramenem
- zevní fixace zlomenin
- punkční epicystostomie
- progresivní rozvoj hemoperitonea
- **indikována laparotomie:**
- pánevní a retroperitoneální hematom

Chirurgicky neošetřitelné krvácení



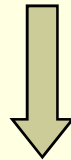
Kazuistika

Léčba:

Co následovalo ?

! 2. dávka rFVIIa 90 μ g/kg t.hm. (Novo Seven®) !

(4 hod. po 1. podání)



**operační pole „vyschlo“
operace mohla pokračovat
podvaz vnitřních ilických tepen**

Outcome

4. Indikace

- 1. Těžké úrazy spojené s život ohrožujícím krvácením, zejména z pánve, retroperitonea, parenchymatózních orgánů...**

Indikace

2. Antagonizace chronické antikoagulační léčby

- na urgentním příjmu nemocnice
- v traumatologii

- Malé úrazy následované neadekvátním krvácením (hlava, břicho, zlomeniny...)

Indikace

3. Zvrat léčebných účinků antagonistů vitamínu K

- FFP
- Koncentráty protrombinového komplexu
- **rFVIIa (>120 µg/ kg bw)** → INR normalizace -
PT normalizace
(trvání 24 h)



Bezpečné podmínky pro invazivní výkony
(včetně krvácení do CNS)

Berntorp E et al. 2000, Shopnick R. et al. 2003, Sorensen B et al. 2003

Indikace

4. Zvrat účinku antikoagulační aktivity destičkových inhibitorů (protideštičkové léčby)

- Koncentráty protrombinového komplexu
- **rFVIIa** – může zvýšit
 - humorální koagulaci
 - aktivaci trombocytů
 - Zlepšení u kvantitativních a kvalitativních poruch funkce trombocytů??

Kontraindikace

?

Terapeutické dávky rFVIIa

40 – (90 – 120) - 200 - > $\mu\text{g} / \text{kg t.hm.}$

- různá dávkovací schémata
- opakované dávky ?
- interval mezi jednotlivými dávkami ?

Posouzení účinnosti rFVIIa

- **klinické známky**
 - ☺ zastavení krvácení
 - ☺ hemodynamická stabilizace
- **koagulační parametry**
 - ☹ **aPTT (R)** – mírně zlepšen - ↓
 - ☹ **PT (R)** - výrazněji zlepšen - ↓
 - ☹ **FVII:C** - zvýšen, ale nekoreluje s vyšší účinku a outcome

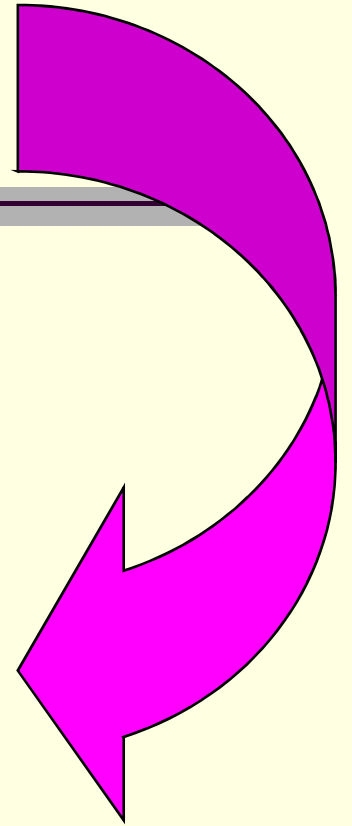
Santagostino E et al. 2001

- ☹ **modifikovaný ACT** (Hemochron) – předvídá odezvu na rFVIIa u hemofilie ??

Key NS et al. 2002, Henderson N et al. 2002

Posouzení účinnosti rFVIIa

není specifický laboratorní
test pro posouzení účinku
rFVIIa



Život ohrožující krvácení

= krvácení neřešitelné standardními postupy.

(u dospělého)

- ztráta objemu krve/ 24 hodin (= cca 10 transfúzních jednotek E)
- ztráta 50% objemu krve/ 3 hodiny
- pokračující krevní ztráta > objem 150 ml/min,
- pokračující krevní ztráta > 1,5 ml/kg po dobu > 20 minut,
- krevní ztráta v lokalizaci vedoucí k ohrožení životních funkcí
(např. do CNS)

Posouzení závažnosti krvácení a poruchy koagulace

rozhodující

- **klinický stav**
- +
- **výsledky laboratorních vyšetření**

Existence normálních laboratorních hodnot hemokoagulace nevylučuje závažnou klinickou koagulační poruchu !!!

ŽOK v důsledku traumatu

Priority:

postupy zahrnující tzv.

- **Damage control surgery** + dosažení chirurgické kontroly zdroje krvácení
- **Korekce hypotermie a acidózy**
= základní předpoklad účinnosti postupů podpory koagulace

Rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa) u ŽOK

- **co nejdříve při selhání standardních postupů**
nebo
- **při předpokladu jejich nedostatečné účinnosti**
- U nemocných s krvácením do CNS – rFVIIa do 4 hodin od začátku krvácení
 - ➔ redukci nárůstu objemu hematomu
 - ➔ ↓ mortality a zlepšení funkčního neurologického výsledku

Předpoklady maximální účinnosti podání rFVIIa:

- **fibrinogen > 0,5 g**
- **Hb > 60 g/l**
- **trombocyty > 50 x 10⁹/l**
- **pH > 7,2**
- **absence hypotermie**

Ale:

Literatura:

**obtížné najít zprávy o vlivu hypotermie < 33,5 - 34° C
na zhoršení hemokoagulace**

Doporučené dávky rFVIIa:

Úvodní dávka: 100-140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.

Další dávky: 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

5. Závěry

1. Léčebné použití rFVIIa

- rFVIIa = **doplňek** ke konvenční hemostatické léčbě u těžkých úrazů spojených se ŽOK
- lokalizace účinku rFVIIa na místo poranění bez aktivace systémové koagulace - snižuje riziko vzniku trombózy

Závěry

2. Incidence MODS a MOF

- první studie s rFVIIa uvádějí vysoký výskyt komplikací a mortalitu způsobené MOF
- pravděpodobnou příčinou - pozdní podání rFVIIa
- současné studie vykazují nízký výskyt MOF
- v naší skupině nemocných (ARK) - nemáme komplikace způsobené MOF
pravděpodobně díky včasnému podání NovoSeven®

Závěry

3. Perspektivy

Poranění mozku, intrakraniální krvácení

- kontuze mozku – často progrese na 2. CT (48.6%)



špatná prognóza

- **včasné podání rFVIIa** – nová perspektiva ke zlepšení outcome
- podobně u intrakraniálního krvácení

(Mayer SA et al: N Engl J Med 2005;352:777-85)