

NovoSeven comentarii

Emilian Moisescu

Un comentariu pesimist ar începe cu „hemostaza ne-chirurgicală, în ciuda eforturilor medicale, nu poate fi încadrată într-un algoritm de abordare eficient“.

Cauzele sîngerărilor sunt multiple, o încercare de identificare și de clasificare exhaustivă fiind greu de realizat și nereprezentând scopul propus. Raportate la actul operator, ele sunt pre- sau postoperator; dacă preced intervenția chirurgicală, identificarea lor ar putea conduce la un necesar transfuzional scăzut sau la limitarea leziunii declanșate deja; dacă succed intervenția chirurgicală, rezolvarea cu succes reprezintă cu siguranță soluția salvatoare de viață.

În acest labirint: când, cum și, mai ales, care este soluția terapeutică rămân întrebări la care actul medical trebuie să răspundă. Sigur eficient! Dar cum?

Diagnosticul diferențial este complex, nu poate fi atât de rapid încât să țină pasul cu hemoragia, nu poate fi făcut la locul accidentului sau la patul bolnavului, iar gândul final duce spre neputință, sau poate spre alternative neargumentate suficient teoretic, sau poate neargumentate suficient încă.

Și în aceasta cascada de evenimente ajungem la NovoSeven.

NovoSeven – FVII activat recombinant (rFVIIa) a fost creat în dorința de a găsi o soluție terapeutică hemofiliei cu inhibitori (anticorpi anti FVIII și anti FIX); este aprobat de U.S. Food and Drug Administration (FDA) pentru această indicație de aproape un deceniu [1, 2].

Experiența clinică arată însă o extindere a acestei indicații.

Este la dispoziție o bibliografie selecționată aleator despre un agent hemostatic al hemofiliei cu inhibitori, utilizat în entități clinice extrem de variate, în care autorii au simțit că trebuie să comunice observația lor într-un moment disperat, amenințător de viață, în care finalul depășește argumentația teoretică. Simpla parcurgere a titlurilor referințelor bibliografice arată diversitatea situațiilor clinice în care s-a apelat la NovoSeven [1-51].

Este doar soluția acestor situații clinice sau este soluția finală a tratamentului hemoragiilor nechirurgicale, fără cauză precizată? Poate depăși așteptările firmei producătoare?

Are indicații mai largi, are mecanisme de acțiune neprecizate până acum?

Probabil că da, pentru că firma-mamă a declanșat numeroase studii controlate pentru situații clinice departe de prima indicație.

Încerc să le menționez, nu să le prezint, diversitatea lor fiind copleșitoare, iar pentru moment, medicina rămâne realitate științifică și magie, întruchipate într-o singură formă - FVIIa recombinant.

A fost o prezentare a gândurilor și așteptărilor unei persoane care a folosit NovoSeven în situații fără indicație precisă, situații fără ieșire, aflate într-un cerc vicios [3, 4].

Și poate că același gând l-au trăit mulți [5]; și au reacționat. Cum?

NOVOSEVEN în:

1. Controlul hemoragiilor din traumatisme majore [6, 7].
2. Scăderea necesarului transfuzional în traumă – studiu multicentric, dublu orb, prospectiv, randomizat [8].
3. Controlul hemoragiilor intracerebrale – studiu al firmei NovoNordisk [9, 10, 11].
4. Controlul hemoragiilor în supradozajul anticoagulantelor cumarinice – studiu al firmei NovoNordisk, cu o observație eficientă, dar poate o alternativă scumpă [12].
5. Controlul hemoragiilor din transplantul hepatic - protocol propus de NovoNordisk [13,14].
6. Urologie – scăderea pierderilor sangvine în prostectomia retropubiană [15].
7. Controlul hemoragiilor din trombocitopatii congenitale sau dobândite, din uremie, din ciroza hepatică, din obstetrică, din chirurgia cardiacă... (enumerare incompletă) – de lecturat titlurile specifice din bibliografie.

Importanța problemei și observațiile încurajatoare adunate în timpul anilor fac ca societăți naționale medicale să elaboreze protocoale de abordare a hemoragiilor nechirurgicale.

În Israel, folosirea rFVIIa este recomandată la orice pacient cu hemoragie masivă care nu răspunde la măsuri chirurgicale specifice și la terapia adecvată de componente sanguine.

Hemoragia masivă este acceptată atunci când se pierde întregul volum sanguin în 24 ore, sau 50% din volumul sanguin în 3 ore, sau volumul sîngerării este mai mare sau egal cu 150 ml/min sau rata sîngerării este mai mare de 1,5 ml/kg/min pentru cel puțin 20 de minute [7].

Și alte țări precum Polonia, Croația, România au elaborat protocoale privind administrarea de NovoSeven.

* Medic primar ATI, Clinica de ATI, Spitalul Clinic de Urgență București, Calea Floreasca nr. 8, Sector 1, București. e-mail: gelumoi-sescu@yahoo.com

Abrevieri:

FFP – fresh frozen plasma

AT III – antithrombin III

PCC – prothrombine complex concentrates

FXIIIa – factorul XIII al coagularii activat

rFVIIa – factorul VII al coagularii activat, recombinant.

Primit în 23 februarie 2005, acceptat în 5 aprilie 2005.

În România, comisia de evaluare a indicațiilor NovoSeven în A.T.I., sub președinția D-lui Prof. Dr. Dan Tulbure, sintetizează recomandări de utilizare în hemoragiile masive [16].

Voi insera în continuare poziția Academiei Europene de Anestezie în care regăsim FVIIa recombinant, ca ultima încercare în algoritmul de abordare a sângerărilor difuze, nechirurgicale, cu un preț orientativ al produselor [17]:

SÂNGERARE NECHIRURGICALĂ

o Desmopresina	= 4 µg	cca.160euro
o FFP, trombocite	= 1u FFP	cca. 60euro
	= 1u trombocite	cca. 300euro
o antifibrinolitice	= aprotinina (70mg)	cca. 220euro
o AT III , PPC	= AT III (1000U.I.)	cca. 430euro
	= PCC (500 U.I.)	cca. 230euro
o FXIIIa	= FXIIIa (1250U.I.)	cca. 260euro
o rFVIIa	= FVIIa (4,8mg)	cca. 3000euro

Factorul VIIa inițiază hemostaza prin legarea de factorul tisular (glicoproteină de membrană), exprimat la locul injuriei vasculare, cu care formează un complex FVIIa – factor tisular, capabil să declanșeze formarea de trombină și activarea plachetelor, intervenind astfel în hemostaza primară, cât și în cea secundară .

Se mai naște o întrebare: activarea plachetelor este secundară formării trombinei pe suprafața acestora sau rFVIIa crește expresia receptorilor IIb/IIIa plachetari printr-un mecanism propriu? [18, 19, 20, 21].

Efectul procoagulant al FVIIa este strict localizat la nivelul injuriei vasculare, administrarea lui neconducând la o activare sistemică a coagulării.

Și așa își face loc și un comentariu optimist: sângerările masive, sângerările difuze, o plajă întinsă de patologie de urgență poate recurge la NovoSeven; documentat sau empiric încă, oprirea sângerărilor apare, hemostaza se produce, oferind practicii medicale un grăunte de siguranță și satisfacție în plus.

Bibliografie

- Hedner U, Glazer S, Falch J. Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeding episodes in patients with inherited and acquired bleeding disorders. *Transfus Med Rev.* 1993 Apr;7(2):78-83.
- United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia.* 2003 Jan;9(1):1-23.
- Moiescu E. – Recombinant factor VIIa treatment of bleeding associated with acute renal failure – *Blood Coag Fibrin* 2000; 11: 575-577.
- Moiescu E., Ardelean L., Bumbea V., Simion I., Muresan A., Iancu A. – Factor VIIa used to stop bleedings in different conditions associated with DIC. *Terapeutică, Farmacologie și Toxicologie Clinică* 2001, V, 2 : 93-99..
- Hedner U. Recombinant activated factor VII as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998 Mar; 9 Suppl 1:S147-52.
- Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, Lynn M. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma.* 2001 Sep;51(3):431-8.
- Martinowitz U, Zaarur M, Yaron BL, Blumenfeld A, Martonovits G. Treating traumatic bleeding in a combat setting: possible role of recombinant activated factor VII. *Mil Med.* 2004 Dec; 169(12 Suppl):16-8, 4.
- Rossaint R. et al : Decreased transfusion utilization using recombinant Factor VIIa as a Adjunct in Trauma. *Annual Congres of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*, oct. 10-13, 2004, Berlin, Germany.
- Mayer SA. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2003 Jan;34(1):224-9.
- Park P, Fewel ME, Garton HJ, Thompson BG, Hoff JT. Recombinant activated factor VII for the rapid correction of coagulopathy in nonhemophilic neurosurgical patients. *Neurosurgery.* 2003 Jul;53(1): 34-8; discussion 38-9.
- Rice KM, Savidge GF. NovoSeven (recombinant factor VIIa) in central nervous systems bleeds. *Haemostasis.* 1996;26 Suppl 1:131-4.
- Berntorp E. Recombinant FVIIa in the treatment of warfarin bleeding. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(4):433-5.
- Higgins PD, Fontana RJ. Liver transplantation in acute liver failure. *Panminerva Med.* 2003 Jun;45(2):85-94.
- Kalićinski P, Kamiński A, Drewniak T, Ismail H, Szymczak M, Markiewicz M, Łukasiewicz H. Quick correction of hemostasis in two patients with fulminant liver failure undergoing liver transplantation by recombinant activated factor VII. *Transplant Proc.* 1999 Feb-Mar;31(1-2):378-9.
- Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, Geerdink MG, Keller T, Kurth KH, Buller HR, Levi M. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet.* 2003 Jan 18;361(9353):201-5. Erratum in: *Lancet.* 2003 Mar 29;361(9363):1138.
- Societatea Română de Anestezie și Terapie Intensivă – Comisia de evaluare a indicațiilor NovoSeven în ATI – Recomandări privind folosirea NovoSeven-ului în hemoragiile masive. *Revista Română de Anestezie și Terapie Intensivă*, vol. 11, nr. 1, 2004.
- Menzebach A, Cassens U, Van Aken H, Booke M. Strategies to reduce perioperative blood loss related to non-surgical bleeding. *Eur J Anaesthesiol.* 2003 Oct;20(10):764-70.
- Lisman T, Adelmeijer J, Heijnen HF, de Groot PG. Recombinant factor VIIa restores aggregation of alphaIIb beta3-deficient platelets via tissue factor-independent fibrin generation. *Blood.* 2004 Mar 1;103(5):1720-7.
- Moiescu E, Mut Popescu D, Bumbea H, Ardelean L, Bumbea VI, Vartic M et al. Effect of recombinant factor VIIa assessed by thrombocyte immuno-pheotyping on the expression of platelet's fibrinogen receptors in bleeding disorders-preliminary results. *Terapeutică, Farmacologie și Toxicologie Clinică.* 2001, V, 2: 100-106.
- Stepinska J, Banaszewski M, Konopka A, Szajewski T. Activated recombinant factor VII (rFVIIa) in bleeding management

- after therapy with IIb/IIIa-inhibitor tirofiban. *Thromb Haemost.* 2002 Feb;87(2):355-6.
21. Wilbourn B, Harrison P, Mackie IJ, Liesner R, Machin SJ. Activation of platelets in whole blood by recombinant factor VIIa by a thrombin-dependent mechanism. *Br J Haematol.* 2003 Aug; 122(4):651-61.
 22. Bech MR. Recombinant Factor VIIa in Joint and Muscle Bleeding Episodes, *Haemostasis* 1996; 26(suppl 1):135-138.
 23. Bell JA, Savidge GF. Glanzmann's thrombasthenia proposed optimal management during surgery and delivery. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003 Apr;9(2):167-70.
 24. Bianchi A, Jackson D, Maitz P, Thanakrishnan G. Treatment of bleeding with recombinant factor VIIa in a patient with extensive burns. *Thromb Haemost.* 2004 Jan;91(1):203-4.
 25. Blajchman MA. Substitutes and alternatives to platelet transfusions in thrombocytopenic patients. *J Thromb Haemost.* 2003 Jul;1(7):1637-41.
 26. Danilos J, Goral A, Paluszkiwicz P, Przesmycki K, Kotarski J. Successful treatment with recombinant factor VIIa for intrac-table bleeding at pelvic surgery. *Obstet Gynecol.* 2003 Jun; 101(6): 1172-3.
 27. Dutton RP, Hess JR, Scales TM. Recombinant factor VIIa for control of hemorrhage: early experience in critically ill trauma patients. *J Clin Anesth.* 2003 May;15(3):184-8.
 28. 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 Dec;14(8):713-7.
 29. Gerotziafas GT, Zervas C, Gavrielidis G, Tokmaktsis A, Hatjiharissi E, Papaioannou M, Lazaridou A, Constantinou N, Samama MM, Christakis J. Effective hemostasis with rFVIIa treatment in two patients with severe thrombocytopenia and life-threatening hemorrhage. *Am J Hematol.* 2002 Mar;69(3):219-22.
 30. Hedner U, Ingerslev J. Clinical use of recombinant FVIIa (rFVIIa). *Transfus Sci.* 1998 Jun;19(2):163-76.
 31. Koh MB, Hunt BJ. The management of perioperative bleeding. *Blood Rev.* 2003 Sep;17(3):179-85.
 32. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet.* 1999 Nov 27;354(9193):1879.
 33. Moscardo F, Perez F, de la Rubia J, Balerdi B, Lorenzo JJ, Senent ML, Aznar I, Carceller S, Sanz MA. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII. *Br J Haematol.* 2001 Jul;114(1):174-6.
 34. Naik VN, Mazer CD, Latter DA, Teitel JM, Hare GM. Successful treatment using recombinant factor VIIa for severe bleeding post cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth.* 2003 Jun-Jul; 50(6):599-602.
 35. O'Neill PA, Bluth M, Gloster ES, Wali D, Priovolos S, DiMaio TM, Essex DW, Catanese CA, Strauss RA. Successful use of recombinant activated factor VII for trauma-associated hemorrhage in a patient without preexisting coagulopathy. *J Trauma.* 2002 Feb; 52(2):400-5.
 36. Peerlinck K, Vermeylen J. Acute myocardial infarction following administration of recombinant activated factor VII (Novo Seven) in a patient with haemophilia A and inhibitor. *Thromb Haemost.* 1999 Dec;82(6):1775-6.
 37. Petrini P, Klementz G. Treatment of acute bleeds with recombinant activated factor VII during immune tolerance therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998 Mar;9 Suppl 1:S143-6.
 38. Potapov EV, Pasic M, Bauer M, Hetzer R. Activated recombinant factor VII for control of diffuse bleeding after implantation of ventricular assist device. *Ann Thorac Surg.* 2002 Dec; 74(6):2182-3.
 39. Poon MC. Use of recombinant factor VIIa in hereditary bleeding disorders. *Curr Opin Hematol.* 2001 Sep;8(5):312-8. Review.
 40. Poon MC. Management of thrombocytopenic bleeding: is there a role for recombinant coagulation factor VIIa? *Curr Hematol Rep.* 2003 Mar;2(2):139-47.
 41. Revesz T, Arets B, Bierings M, van den Bos C, Duval E. Recombinant factor VIIa in severe uremic bleeding. *Thromb Haemost.* 1998 Aug;80(2):353.
 42. Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic surgery in persons with haemophilia. *Thromb Haemost.* 2003 Jan;89(1):34-42.
 43. Sapsford W. A role for recombinant activated factor VII in trauma? *Trauma*, 1 April 2002, vol. 4, no. 2, pp. 117-123(7).
 44. Sobieszczyk S, Breborowicz GH, Markwitz W, Mallinger S, Adamski D, Kruszynski Z. [Effect of recombinant activated factor VII (RFVIIa; NovoSeven) in a patient in hemorrhagic shock after obstetrical hysterectomy] *Ginekol Pol.* 2002 Mar;73(3):230-3. Polish.
 45. Sumann G, Kampfl A, Wenzel V, Schobersberger W. Early intensive care unit intervention for trauma care: what alters the outcome? *Curr Opin Crit Care.* 2002 Dec;8(6):587-92.
 46. Svatholm E, Annerhagen V, Lanne T. Treatment of bleeding in severe necrotizing pancreatitis with recombinant factor VIIa. *Anesthesiology.* 2002 Jun;96(6):1528.
 47. Tobias JD, Berkenbosch JW, Muruve NA, Schmaltz RA. Correction of a coagulopathy using recombinant factor VII before removal of an intra-aortic balloon pump. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002 Oct;16(5):612-4.
 48. Tobias JD, Berkenbosch JW. Synthetic factor VIIa concentrate to treat coagulopathy and gastrointestinal bleeding in an infant with end-stage liver disease. *Clin Pediatr (Phila).* 2002 Oct; 41(8): 613-6.
 49. Veldman A, Hoffman M, Ehrenforth S. New insights into the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VIIa. *Curr Med Chem.* 2003 May; 10(10): 797-811.
 50. Vlot AJ, Ton E, Mackaay AJ, Kramer MH, Gaillard CA. Treatment of a severely bleeding patient without preexisting coagulopathy with activated recombinant factor VII. *Am J Med.* 2000 Apr 1;108(5):421-3.
 51. von Heymann C, Hotz H, Konertz W, Kox WJ, Spies C. Successful treatment of refractory bleeding with recombinant factor VIIa after redo coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002