

Árangur á notkun líftæknigerðs espaðs storkupáttar VIIa við meiriháttar blæðingum í opnum hjartaskurðaðgerðum

Ágrip

**Jóhann Páll
Ingimarsson¹**
deildarlæknir

**Páll T.
Önundarson^{2,4}**
blóðmeinafræðingur

Felix Valsson^{3,4}
svæfinga- og gjörgæslulæknir

**Brynjar
Viðarsson²**
blóðmeinafræðingur

**Tómas
Guðbjartsson^{1,4}**
brjóstholsskurðlæknir

Lykilorð: storkupáttur VIIa, blæðingur, opnar hjartaaðgerðir, fylgikvillar, storkukerfi, storkupættir.

Inngangur: Rannsakaður var með aftursæjum hætti árangur meðhöndlunar lífshættulegra blæðinga í opnum hjartaaðgerðum á Landspítala með líftæknigerðum espuðum storkupætti VII (*recombinant factor VIIa, rFVIIa*).

Efniviður og aðferðir: Frá júní 2003 til mars 2006 fengu 10 sjúklingar *rFVIIa* vegna meiriháttar blæðinga sem ekki tókst að stöðva með hefðbundinni meðferð í 11 hjartaskurðaðgerðum. Upplýsingar voru fengnar úr sjúkraskrá.

Niðurstöður: Meðalaldur var 66 ár (bil 36-82). Allir sjúklingarnir voru í NYHA-flokki III eða IV, þar af gengust þrír undir bráðaaðgerð. Algengustu aðgerðirnar voru ósæðarlokuskipti (n=5), með eða án kransæðahjáveitu. Tímalengd aðgerðanna var að meðaltali 673 mínútur (bil 475-932) og tími í hjarta- og lungnavél 287 mínútur (bil 198-615). Í 8 af 11 aðgerðum stöðvaðist blæðing skömmu eftir gjöf *rFVIIa*. Þrjú sjúklingar þurftu þó enduraðgerð vegna blæðinga. Gjóf rauðkornaþykknis (p=0,002)

og blóðvatns (p<0,02) minnkaði marktækt eftir gjöf *rFVIIa* og próþrombín-tími styttest (p<0,004). Fimm sjúklingar lifðu aðgerðina af en dánarorsakir hinna fimm voru óstöðvandi blæðing í aðgerð, segarek til lungna, hjartadrep, fjölkerfabilun og blóðstorkusótt.

Ályktun: *rFVIIa* er virkt lyf til að stöðva meiriháttar blæðingar í opnum hjartaaðgerðum, en blæðing stöðvaðist í 8 af 11 aðgerðum við gjöf lyfsins. Fimm sjúklingar af tíu lifðu aðgerðirnar af og útskrifuðust heim en hafa verður í huga að lyfið var einungis gefið þegar öll önnur meðferð hafði verið reynd til hlítar og sjúklingarnir hefðu annars dáíð úr blæðingu. Í einu tilviki lést sjúklingur úr óstöðvandi blæðingu þrátt fyrir gjöf *rFVIIa*. Einn sjúklingur lést úr segareki til lungna og annar vegna bráðs hjartadreps, hvort tveggja dauðsföll sem gætu hafa tengst gjöf lyfsins.

ENGLISH SUMMARY

Ingimarsson JP, Önundarson PT, Valsson F, Viðarsson B, Guðbjartsson T

The use of recombinant activated factor VIIa for major bleedings in open heart surgery

Introduction: We evaluated the efficacy of activated recombinant factor VIIa (*rFVIIa*) administration for critical bleeding during cardiothoracic surgery in Iceland.

Materials and Methods: Over a 33 month period, 10 consecutive patients with major life-threatening bleeding during or right after open cardiac surgery that received *rFVIIa* in 11 operations. Clinical information was retrospectively collected from hospital charts.

Results: The 10 patients were on average 66 year old, ranging 36-82 yrs. All patients were NYHA-class III or IV, three of them underwent emergency surgery. Complicated AVR±CABG was the most common type of operation (n=5), with average operation time 673 min. (range 475-932) and perfusion time 287 min. (range 198-615). After the administration of *rFVIIa*, haemostasis was acquired in 8 of 11 operations, with a significant improvement in coagulation parameters. Three patients needed reoperation for bleeding. Transfusion of packed red cell (p=0.002) and plasma (p<0.02) decreased significantly after administration of *rFVIIa* and prothrombin time was

shortened (p<0.004). Five patients succumbed, one of them with a cerebral infarction and pulmonary embolus, the latter confirmed at autopsy. Other causes of death were intractable bleeding, myocardial infarction, multiorgan failure and disseminated intravascular coagulopathy.

Conclusions: *rFVIIa* can be used effectively to stop intractable bleedings in open heart surgery, with 8 out of 11 patients in this small series achieving hemostasis after its administration. Mortality in this group of patients was high (50%), however, in all cases *rFVIIa* was used as an end-of-the-line treatment where other therapy had failed. One patient died from pulmonary embolism and cerebral infarct, raising the question of hypercoagulation. Further studies on the side effects and indications of *rFVIIa* treatment are necessary.

Keyword: recombinant factor VIIa, open heart surgery, major bleeding, coagulation, coagulation factors, complications.

Correspondence: Tómas Guðbjartsson, tomasgud@landspitali.is

¹Hjarta- og lungnaskurðdeild,
²blóðmeinafræðideild,
³svæfinga- og gjörgæsludeild Landspítala,
⁴læknadeild HÍ.

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Tómas Guðbjartsson,
hjarta- og lungnaskurðdeild,
Landspítala Hringbraut,
101 Reykjavík.

tomasgud@landspitali.is

Tafla I. Vinnureglur um gjöf rFVIIa á Landspítala.

Læknir sem ávísar NovoSeven® á að svara öllum eftirfarandi spurningum:

1. Er sæmileg von um bata? Er grunnsjúkdómur sjúklings (til dæmis hjartasjúkdómur, illkynja sjúkdómur) eða áverkni þess eðlis að vænta megi sæmilegs bata ef sjúklingur lifir af núverandi blæðingarástand?

2. Er um lífshættulega blæðingu að ræða?

3. Er búið að leiðrétta blóðstorkumein eins og kostur er? (FFP, blóðflögur, fibrionolysuhemjarar)

4. Er búið að leiðrétta kælingu (hypothermiu)?

5. Ef um post-op blæðingu er að ræða: er búið að fullreyna meðferð með skurðlæknisfræðilegum aðferðum?

6. Er búið að mæla storkusóttarmælingar (DIC-panel)?

7. Er búið að leita áhlits og samþykkis vakthafandi læknis storkumeinamiðstöðvar blóðmeinafræðideildar Landspítala?

Sé svarið nei við einhverri af spurningunum að ofan er ekki mælt með notkun NovoSeven®

Sé svarið já við öllum spurningum að ofan kemur til greina að nota lyfið.

Inngangur

Alvarlegar blæðingar eru algengir fylgikvillar opinna hjartaaðgerða (1). Oftast er um tiltölulega vægar blæðingar að ræða sem svara meðferð með prótámíni, *tranexamic* sýru, blóðvatns- og blóðflögugjöfum. Hjá hluta sjúklinga er þó um meiriháttar blæðingar að ræða, annaðhvort í aðgerðinni sjálfri þannig að ekki reynist unnt að loka sárinu, eða eftir aðgerðina. Því eru 4-8% þeirra teknir til enduraðgerðar vegna blæðingar (2). Hjá þessum sjúklingum er tíðni fylgikvilla verulega aukin og hluti þeirra lætur lífið af völdum blæðingarinnar eða afleiðingum hennar.

Líftækni gerður espaður storkupáttur VIIa (recombinant activated coagulation factor VII, rFVIIa, NovoSeven®, Novo Nordisk A/S, Danmörku) var þróaður, sem lyf til meðferðar blæðinga hjá sjúklingum með deyrásýki og mótefni gegn meðfæddum skorti á storkupætti VII (3, 4). Á seinni árum hefur notkun lyfsins farið vaxandi við óskráðum og lítt rannsökuðum ábendingum (5). Við lífeðlisfræðilegar kringumstæður stuðlar storkupáttur VIIa að myndun þrombíns og þá með því að bindast vefjaþætti (tissue factor) í særðum æðavegg. Í kjölfar þess fylgir flókið samspil storkupáttar og blóðflagna sem á endanum leiðir til myndunar blóðflögukökks og fjölliðunar fibríns á yfirborði blóðflagnanna (6). Í lyfjafræðilegri þéttni er hins vegar talið að rFVIIa stuðli að þrombínmyndun óháð vefjaþætti með ræsingunni storkupáttar X á yfirborði espaðra blóðflagna (7), en espaðar blóðflögur eru líkt og vefjaþáttur til staðar í særðum æðavegg (4). Segamyndun hefur verið lýst eftir notkun lyfsins en er sjaldséður fylgikvilli. Þetta á einkum við um eldri einstaklinga sem hafa aukna áhættu fyrir myndun sega (8). Frá árinu 1999 hefur rFVIIa verið notað í vaxandi mæli sem hinna úrræði til að stöðva meiriháttar blæðingar í tengslum við sly

og skurðaðgerðir hjá sjúklingum sem ekki hafa meðfæddan blæðingásjúkdóm (9). Fjöldi sjúkra-tilfella hefur verið lýst þar sem talið er að gjöf rFVIIa hafi skipt sköpum við að stöðva blæðingar og þannig bjargað mannlífum. Í ljósi fjölbreytileika slíkra kringumstæðna er þó fátt um samanburðarrannsóknir (7) og því er erfitt að leggja mat árangur og einkum fylgikvilla meðferðar.

Á Landspítala hefur rFVIIa verið notaður frá árinu 2003 við meðferð meiriháttar blæðinga í opnum hjartaaðerðum og ætíð sem síðasta úrræði þegar önnur meðferð hefur ekki dugað til að stöðva blæðingar. Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna árangur notkunar lyfsins við opnar hjartaaðgerðir hér á landi.

Efniviður og aðferðir

Áður en rannsóknin hófst fengust öll tilskilin leyfi frá Persónuvernd og Vísindasiðanefnd Landspítala. Rannsóknin er aftursæ klínísk rannsókn á öllum þeim sjúklingum sem gengust undir hjartaskurðaðgerð og fengu rFVIIa á tímabilinu frá 1. júní 2003 til 1. mars 2006 á Landspítala. Sjúklingar voru fundnir með því að bera saman þrenns konar skrár á Landspítala; skrár blóðmeinafræðivaktar, gjörgæsludeildar og apóteks. Klínískar upplýsingar voru fengnar úr sjúkraskrá og aðgerðalýsingum, meðal annars aldur, kyn, New York Heart Association (NYHA) flokkun, tegund og lengd aðgerðar, blóðtap í aðgerð, magn blóðgjafar og hvaða storkuhemjandi lyfjum var beitt. Einnig voru skráðar niðurstöður storkuprófa fyrir og eftir gjöf rFVIIa og klínískt mat skurðlækna á árangri gjafar rFVIIa. Skráður var legutími á gjörgæslu og legudeild og kannað hverjir lifðu af meðferðina. Farið var í krufninga-skýrslur þeirra sjúklinga sem létust.

Hjartaaðgerðirnar voru framkvæmdar með aðstoð hjarta- og lungnavélar þar sem beitt var vægri kælingu (33-34°C) og hjartað stöðvað með kalíumríkri blóðlausn (blood cardioplegia). Heparín var gefið út frá þyngd sjúklings og var ACT (activated clotting time) haldið yfir 400 sekúndum þegar sjúklingur var í hjarta- og lungnavél. Þegar hjarta- og lungnavélin var aftengd var gefið prótámín samkvæmt þyngd sjúklings. Ef upp kom alvarleg blæðing í aðgerð sem ekki átti sér augljósar orsakir (svo sem leka frá æðatengingum), var beitt storkuhvetjandi lyfjum eftir ástæðum (til dæmis tranexamic sýru og aprotíníni) og/eða gjöf blóðvatns, kuldabotnfalls (cryoperceptate), blóðflagna eða fibrínógens. Einungis var gripið til rFVIIa þegar önnur úrræði höfðu verið fullreynd og alltaf í samráði við bæði vakthafandi blóðmeinafræðing og svæfingalækni samkvæmt fyrirfram

Tafla II. Yfirlit yfir tegund aðgerðar og aðfrif sjúklinga sem fengu rFVIIa í hjartaaðgerð á Landspítala frá 2003-2006.

| Nr. | Aldur / Kyn | Aðgerð | Skammtur rFVIIa | Blæðing stöðvaðist strax við gjöf rFVIIa | Legutími á GG**/heilðarlegutími (dagur) | Skurð-dauði* | Á lífi (1. sept. 2007) | Athugasemdir |
|-----|-------------|--|--------------------------------|--|---|------------------|------------------------|---|
| 1 | 75 / Kk | Ósæðarlokuskipti, kransæðahjáveita, míturlokuskipti og Maze-aðgerð | 100 µg/kg | Já | 34/34 | Nei | Nei | Unnt að greina blæðingarstaði og ljúka aðgerð. Lést úr fjöllíffærabilun eftir 3 aðgerðir og 34 daga legu. |
| 2 | 73 / Kk | Kransæðaaðgerð með míturlokuvíðgerð og Maze-aðgerð - lyf gefið í enduraðgerð vegna blæðingar | 40 µg/kg | Nei | 7/24 | Nei | Já | Tímabundin minnkun blæðingar, jókst fljótt aftur og fékk þá tranexamic sýru, aprótinín og blóðhluta. Náðist með þessu að stöðva blæðingu. |
| 3 | 51 / Kvk | Bráð ósæðarflysjun (aortic dissection) | 40 µg/kg | Já | 8/41 | Nei | Já | Dreifblæðing hætti, unnt var að greina blæðingarstaði og ljúka aðgerð. |
| 4 | 63 / Kk | Bráð kransæðahjáveita og aðgerð vegna gúls á vinstri slegli eftir brátt hjartadrep. | 80 µg/kg + 40 µg/kg + 40 µg/kg | Nei | 0/1 | Já. | Nei | Skammvinn minnkun á blæðingu við fyrsta skammt. Lést í aðgerð vegna óstöðvandi dreifblæðingar. Rof á slegli við opnun. |
| 5 | 35 / Kk | Ósæðarlokuskipti | 40 µg/kg | Já | 9/45 | Nei | Nei | Blæðing minnkaði verulega. Lést mánuði eftir útskrift úr bráðri hjartabilun. Ekki merki um kransæðasjúkdóm við krufningu. |
| 6 | 82 / Kvk | Ósæðarlokuskipti og kransæðahjáveita | 80 µg/kg | Já | 18/18 | Já. | Nei | Blæðing stöðvaðist strax. Lést úr sýklasótt og dreifblæðingu 18 dögum eftir aðgerð. |
| 7 | 70 / Kvk | Enduraðgerð vegna blæðingar eftir ósæðarlokuskipti | 40 µg/kg | Já | 3/3 | Já | Nei | Blæðing minnkaði strax og hægt að greina blæðingarstaði. Lést úr segareki til lungna. Við krufningu fannst heiladrep án sjáanlegrar segamyndunar í háls- eða heilaæðum. |
| 8 | 81 / Kvk | Ósæðarlokuskipti og kransæðahjáveita | 60 µg/kg í | Óljóst | 2/2 | Sjá sjúkl. nr. 9 | Sjá sjúkl. nr. 9 | Blæðing stöðvaðist eftir 90 mín. og hófst aftur 12 klst. síðar, sjá sjúkl. nr. 9. |
| 9 | 81 / Kvk | Enduraðgerð vegna blæðingar (sjá sjúkl. nr. 8) | 60 µg/kg | Já | sjá 8 | Já. | Nei | Blæðing hætti strax. Lést úr hjartadrep 2 dögum síðar. |
| 10 | 74 / Kk | Ósæðarlokuskipti og kransæðahjáveita | 40 µg/kg | Já | 27/42 | Nei | Já | Blæðing hætti strax. |
| 11 | 59 / Kk | Kransæðahjáveita | 80 µg/kg | Já | 4/12 | Nei | Já | Dreifblæðing hætti strax og var auðvelt að greina blæðingarstaði. |

* Dánir innan 30 daga frá aðgerð. **GG=gjörgæsludeild

ákveðnum vinnureglum sjúkrahússins (sjá töflu I). Storkupróf, þar með talin ACT (activated clotting time), APTT (activated partial thromboplastin time) og PT (prothrombin time), voru mæld fyrir og eftir gjöf lyfsins.

Upplýsingar voru skráðar í forritið Excel og GraphPad Prism 4.0 tölfraeðiforritið var notað til tölfraeðiurvinnslu. Gefin eru upp meðaltöl, bil auk miðgildis og tölfraeðileg marktækni var reiknuð með Wilcoxon signed rank prófi fyrir paraðar niðurstöður (fyrir/eftir). Tölfraeðileg marktækni miðaðist við p-gildi <0,05.

Niðurstöður

Tíu sjúklingar (sex karlar, fjórar konur), meðalaldur 66 ár (bil 38-82 ár), fengu rFVIIa í 11 opnum hjartaaðgerðum. Sjö þeirra voru í NYHA flokki III og þrír í flokki IV. Þrjár aðgerðanna voru

bráðaaðgerðir. Tveir sjúklingar tóku warfarín og klópidrógel fyrir aðgerð. Sjö sjúklingar fengu rFVIIa í fyrstu aðgerð, tveir í enduraðgerðum vegna blæðinga og einn í bæði upphaflegri aðgerð og enduraðgerð. Algengasta aðgerðin var ósæðarlokuskipti, með eða án kransæðahjáveitu (sjá töflu II). Í tíu aðgerðanna fengu sjúklingar einn skammt af rFVIIa og í einni þrjá skammta. Sá sem fékk þrjá skammta fékk jafnframt hæstu einstöku skammtana. Aðgerðartími var að meðaltali 673 mínútur (miðgildi 695, bil 475-932), tími í hjarta- og lungnavél 287 mínútur (miðgildi 265, bil 198-615) og tangartími 184 mínútur (miðgildi 147, bil 85-389). Meðaltími frá gjöf rFVIIa til loka aðgerðar var 132 mínútur (miðgildi 95, bil 30-330). Meðalskammtur lyfsins var 69 µg/kg (miðgildi 40, bil 40-160). Allir sjúklingarnir höfðu fyrir gjöf rFVIIa fengið prótamín, plasma og blóðflögur, en fjórir sjúklingar fengu að auki tranexamic sýru,

Tafla III. Samanburður á magni blóðhlutagjafar og blæðingarprófa fyrir og eftir gjöf rFVIIa.

| | Fyrir gjöf rFVIIa | | | Eftir gjöf rFVIIa | | | p-gildi |
|---------------------------------|-------------------|----------|-------------------------|-------------------|----------|----------------------------|---------|
| | Meðaltal | Miðgildi | Bil | Meðaltal | Miðgildi | Bil | |
| Blóðhlutar (einingar) | | | | | | | |
| Rauðkornabykkni | 16,7 | 12 | (5-61) | 1,6 | 0 | (0-6) | 0,002 |
| Blóðflögur | 3,2 | 3,5 | (2-4) | 1,6 | 0,5 | (0-8) | 0,15 |
| Plasma | 13,9 | 11,5 | (0-28) | 1,4 | 0,5 | (0-7) | 0,016 |
| Blæðingarpróf (sekúndur) | | | | | | | |
| PT | 23,7 | 18 | (10-86) | 14,1 | 12,1 | (9,3 - 38) [§] | 0,004 |
| APTT | 89,1 | 68 | (38-180)* | 56,1 | 62 | (36,0 - 68,0) [§] | 0,05 |
| ACT | 255 | 131 | (129-1000) [°] | 115 | 87 | (75 - 209) [§] | 0,16 |

PT = prothrombin time, APTT = activated protrombin time, ACT = activated clotting time, *Mælitækið gefur 180 sem hæsta gildi, °Mælitækið gefur 1000 sem hæsta gildi, § Nokkur breytileiki í tímalengd frá gjöf lyfs til mælingar, #Wilcoxon signed rank test

þrír aprótínin og þrír desmopressín. Fibrínógen mældist að meðaltali 1,7 g/L (bil 0,2-3,8) en viðmiðunarmörk eru 1,5-4,0 g/L. Sjö sjúklingar fengu fibrínógen fyrir eða skömmu eftir gjöf rFVIIa, þar af höfðu tveir verið undir viðmiðunarmörkum.

Í 10 aðgerðum af 11 náðist að stöðva blæðinguna, í 8 þeirra skömmu eftir gjöf rFVIIa. Í þeim þremur aðgerðum þar sem virkni lyfsins var lítil eða óviss hafði áður verið gefið fibrínógen í öllum tilvikum. Nákvæm skráning á magni blæðingar fyrir og eftir gjöf rFVIIa reyndist ekki liggja fyrir í sjúkraskrá. Hins vegar dró marktækt úr gjöf rauðkornabykknis og blóðvatns eftir gjöf rFVIIa (tafla III). Einnig kom fram breyting til batnaðar á storkuprófum, einkum PT (tafla III). Nokkur munur er á tímalengd frá fyrstu mælingu storkuprófa til gjafar rFVIIa annars vegar og fram að næstu mælingu hins vegar. Í 9 af 11 aðgerðum hafði prótamin verið gefið áður en fyrsta mælgildi var fengið.

Þrjú sjúklingar þurftu enduraðgerð vegna endurbæðingar, þar af einn tvær enduraðgerðir. Af samtals 10 sjúklingum sem fengu rFVIIa lifðu fimm aðgerðirnar af og útskrifuðust heim til sín, að meðaltali eftir 33 daga sjúkrahúslegu (miðgildi 41 dagar, bil 12-45). Heildarlegutími þessara sjúklinga og legutími á gjörgæslu er sýndur í töflu II. Af sjúklingunum fimm sem útskrifuðust lést einn mánuði eftir útskrift. Dánarorsökin var bráð hjartabilun hjá 35 ára karlmanni sem gengist hafði undir bráðaaðgerð þar sem skipt var um ósæðarloku vegna hjartapelsbólgu (endocarditis). Hinir fjórir sjúklingarnir eru á lífi (1. september 2007), 18-44 mánuðum frá aðgerð. Einn þessara sjúklinga fékk dreifða blóðsega í fætur 10 dögum eftir aðgerð sem orsökðu drep sem talið var að hefði stafað af blóðsegareki tengdri alvarlegri sýkingu og sýklasótt (septic embolism).

Fimm sjúklingar létust í sömu sjúkrahúslegu, einn í aðgerð, tveir tveimur dögum eftir aðgerð og einn eftir rúmar tvær vikur. Sá fimmti lést eftir 34 daga og fellur þannig ekki undir hina hefðbundnu skilgreiningu á skurðdauða sem telst vera innan 30 daga eftir aðgerð. Hjá sjúklingnum sem lést í aðgerð náðist ekki að stöðva blæðingu, en rof varð á gúl (aneurysma) á vinstri slegli í kjölfar bráðs hjartadreps. Annar sjúklingur lést skyndilega og óvænt á gjörgæslu tæpum tveimur sólarhringum eftir ósæðarlokuskiptaaðgerð. Við krufningu fannst blóðsegarek í lungnaslagæð og jafnframt drep í heila en ekki fannst blóðsegi í samsvarandi háls- eða heilaæðum. Hjá þriðja sjúklingnum voru hjartalínuritsbreytingar strax eftir aðgerð og lést hann úr hjartadrepi tveimur dögum eftir aðgerð. Fjórdi sjúklingurinn lést fimm vikum eftir aðgerð vegna fjölkerfabilunar, sem sennilega mátti rekja til blæðingartruflana og lostástands í aðgerð og sá fimmti úr dreifðri blæðingu eftir þriggja vikna legu á gjörgæslu.

Umraeður

Þessi rannsókn styður að rFVIIa sé áhrifaríkt lyf til að stöðva meiriháttar blæðingar við opnar hjartaaðgerðir. Hjá átta sjúklingum af 10 (eða í 8 af 11 aðgerðum) stöðvaðist blæðingin skömmu eftir gjöf lyfsins, en í einu tilviki var eftir á að hyggja ekki von til þess að blæðing stöðvaðist þar sem vinstri slegill var rofinn. Helmingur sjúklinganna lést eftir aðgerð en rétt er að hafa í huga að önnur úrræði til að stöðva blæðinguna voru þrotin og þessir sjúklingar hefðu því að öllum líkindum látist í aðgerð vegna blæðingarinnar. Það er því álit höfunda að meðferð með rFVIIa hafi bjargað nokkrum mannlífum við þessar skurðaðgerðir hér á landi. Einnig verður að hafa í huga að flestir sjúklinganna voru aldraðir, með langt genginn hjartasjúkdóm og aðgerðirnar því áhættusamar og flókna.

Niðurstöðum okkar svipar að mörgu leyti til þeirra tæplega 400 tilfella sem lýst hefur verið erlendis og þar sem rFVIIa var notað við opnar hjartaaðgerðir (10-15). Dánarhlufall var þó heldur lægra í sumum þessara rannsókna (oft á bilinu 15-33%) (16-18). Þetta skýrist sennilega af því að sjúklingaefniviður í okkar rannsókn var óvenju þungur, til dæmis með tilliti til umfangs aðgerðanna og hás meðalaldurs. Sama getur átt við þegar borin er saman tíðni alvarlegra blóðsega en í erlendu rannsóknunum var hún að meðaltali 5,3% (bil 0-15%) (10-12). Í rannsókn okkar fengu þrjú sjúklingar (30%) alvarlega blóðsega. Ein þeirra var sjötug kona sem lést úr lungnareki og blóðþurrð í heila aðeins tveimur dögum eftir aðgerð. Hún

var þá komin úr öndunarvél og með bæði góða meðvitund og stöðug lífsmörk þegar hún lést skyndilega. Krufning sýndi blóðsegarek til lungna og blóðþurrð í heila þótt ekki væri hægt að sýna fram á blóðsegarek í tilsvarende æð. Konan hafði einnig aðra áhættuþætti blóðsegamyndunar, svo sem gjöf annarra storkuhvetjandi lyfja, háan aldur, langa aðgerð og alvarlegan hjartasjúkdóm. Svipað á við um bæði sjúkling sem lést úr bráðu hjartadrepum með blóðsega í kransæð og þann sem greindist með blóðsegarek í báðum ganglumum 10 dögum eftir aðgerð. Í síðara tilvikinu var talið að rekið væri á grunni sýklasóttar og því erfitt að kenna um gjöf *rFVIIa*.

Lýst hefur verið áhyggjum af því að *rFVIIa* valdi dreifðri þrombínmyndun og stuðli þannig að blóðstorkusótt (diffuse intravascular coagulopathy, DIC) (4). Tveir sjúklingar í þessari rannsókn létust úr slíku ástandi. Annar þeirra hafði þróað slíkt ástand fyrir gjöf *rFVIIa* en hjá hinum kom það fram þremur vikum eftir gjöf lyfsins. Kringumstæður benda því ekki til orsakasambands.

Erfitt er að meta áhættuþætti blóðsegamyndunar í þessari rannsókn, enda er rannsóknin takmörkunum háð vegna smæðar sinnar og þeirrar staðreyndar að viðmiðunarhóp vantar. Auk þess eru aðgerðirnar mismunandi, meðferð fyrir gjöf lyfsins (til dæmis með storkuhvetjandi lyfjum) er ekki sambærileg í öllum tilvikum og magn blæðingar fyrir og eftir gjöf lyfsins er ekki skráð. Erlendar rannsóknir falla undir svipaða gagnrýni því sjúklingar eru fáir og viðmiðunarhóp er eingöngu að finna í helmingi tilfella (11-14, 19). Augljóst er að árangur, fylgikvillar og skammtastærðir *rFVIIa* meðferðar verða best greindir í stórum framsæjum rannsóknum þar sem sjúklingahópar eru sambærilegri. Slíkar rannsóknir skortir í dag og því kemur ekki á óvart að blæðing við skurðaðgerðir, bæði við opnar hjartaaðgerðir og aðrar skurðaðgerðir, er ekki viðurkennd ábending fyrir notkun *rFVIIa*. Hár kostnaður við notkun lyfsins hefur einnig verið til umræðu en 4,8 mg skammtur af *rFVIIa* kostar um 375.000 kr. (20) (september 2007). Meðferðin er því mjög dýr, ekki síst ef gefa þarf sama sjúklingi marga og háa skammta. Hafa verður þó í huga að endurteknar aðgerðir, löng gjörgæsludvöl og gjöf blóðhluta kostar einnig töluvert fé. Þannig kostar blóðvatns-eining tæpar 9000 krónur, rauðkornaþykki um 11.000 krónur og blóðflöguþykki 41.000 krónur (21). Því er eðlilegt að spyrja hvort æskilegt sé að gefa lyfið fyrr við þær erfiðu aðstæður sem meiriháttar blæðingar eru, og þá með það að markmiði að minnka gjöf blóðhluta. Slíkt verður þó að telja vafasamt, að minnsta kosti miðað við þá takmörkuðu vitneskju sem liggur fyrir í dag um fylgikvilla

meðferðar. Frekari rannsóknir á næstu árum geta þó vonandi svarað þessari spurningu.

Lokaorð

Virkjaður líftæknigerður storkuþáttur *VIIa* er mjög virkt lyf til að stöðva meiriháttar blæðingar við opnar hjartaaðgerðir. Þar sem gjöf lyfsins er oft síðasta meðferðarúrræði og sjúklingarnir eru flestir við aldur með langt genginn hjartasjúkdóm kemur ekki á óvart að dánarlutfall sé hátt. Engu að síður er staðreynd að þessi meðferð hefur bjargað nokkrum mannlífum hér á landi. Reikna má með að notkun lyfsins aukist á komandi árum. Brýnt er að rannsaka betur fylgikvilla *rFVIIa* meðferðar áður en farið verður að nota lyfið í auknum mæli.

Þakkir

Þakkir fá lækarnir Magnús Karl Magnússon, Bjarni Torfason og Þórarinn Arnórsson fyrir klínískar upplýsingar og Gunnhildur Jóhannsdóttir fyrir aðstoð við öflun sjúkraskráa.

Heimildir

- Hinds C. Current management of patients after cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1982; 37: 170-91.
- Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 527-34.
- FASS; sótt í sept. 2007 af www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produktd.jsp
- NovoNordisk A/S: Product Information. Sótt í sept 2007 af www.novonordisk.com/therapy_areas/haemostasis/hcp/product_info/novoseven/default.asp
- Roberts H, Monroe D, White G. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood* 2004; 104: 3858-64.
- Hoffmann M, Monroe D. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Hemost* 2001; 85: 958-65.
- Hoffmann M, Monroe D, Oliver J. Platelet activity of high dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol* 1997; 99: 542-7.
- Dietrich W, Spannagl M. Caveat against the use of activated recombinant factor VII for intractable bleeding in cardiac surgery. *Anasth Analg* 2001; 94: 1369-71.
- Franchini M, Zaffanello M, Veneri D. Recombinant factor VII an update on its clinical use. *Thromb Haemost* 2005; 93: 1027-35.
- Warren O, Mandal K, Hadjianastassiou V, et al. Recombinant Activated Factor VII in Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 707-14.
- Raivio P, Suojäranta-Ylinen R, Kuitunen A: Recombinant Factor VIIa in the Treatment of Postoperative Hemorrhage After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 3-5.
- Al Douri M, Shafi T, Al Khudairi D, et al. Effect of the administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa; NovoSeven) in the management of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis*; 2000 (suppl 1), S121-S127.
- Filsoufi F, Castillo JG, Rahmanian PB, Scurlock C, Fischer G, Adams DH. Effective management of refractory postcardiotomy bleeding with the use of recombinant activated factor VII. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1779-83.
- McCall P, Story DA, Karapillai D. Audit of factor VIIa for bleeding resistant to conventional therapy following complex cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2006; 53: 926-33.

15. Hyllner M, Houltz E, Jeppsson A. Recombinant activated factor VII in the management of life-threatening bleeding in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 254-8.
16. Karkouti K, Beattie W, Wijeyesundera D, et al. Recombinant factor VIIa for intractable blood loss after cardiac surgery: a propensity score-matched case-control analysis. *Transfusion* 2005; 45: 26-34.
17. von Heymann C, Redlich U, Jain U, et al. Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after cardiac surgery—a retrospective analysis of safety and efficacy. *Crit Care Med* 2005; 33: 2241-6.
18. Romagnoli S, Bevilacqua S, Gelsomino S, et al. Small-dose recombinant activated factor VII (NovoSeven) in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 102: 1320-6.
19. Karkouti K, Yau T, Riazi S, et al. Determinants of complications with recombinant factor VIIa for refractory blood loss in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2006; 53: 802-9.
20. Verðskrá Apóteks Landspítala, sótt í sept 2007 af svari. landspitali.is/lsh_ytri.nsf/htmlpages/index.html
21. Verðskrá Blóðbankans; sótt í sept 2007 af svari. landspitali.is/lsh_ytri.nsf/htmlpages/blodbankinn.html

Barst: 14.12.07 - samþykkt til birtingar: 27.6.08