

Veren hyytymistapahtuma ja rekombinantti FVIIa

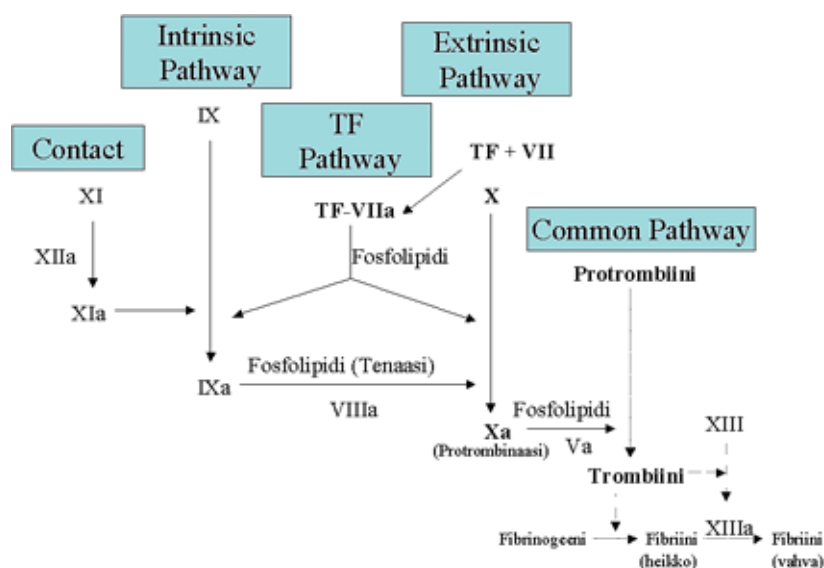
Veli-Matti Karjalainen

Lopa neljännes A-hemofiilikoista kehittää vasta-aineita tekijälle VIII. Hoitona on käytetty joko valtavan isoja FVIII annoksia tai protrombinaasikompleksia (FEIBA). Niiden teho on kuitenkin huono. Lisäksi protrombinaasikompleksin käyttöön liittyy trombiriski puhumattakaan siitä, että se ilmeisesti lisää vasta-ainetuotantoa. Uusien hoitojen kehittämiseen on löytynyt motivaatiota.

Hyytymistapahtuman klassinen malli

Klassinen hyytymistekijämalli on vuodelta 1964. Malli jakaa hyytymistapahtuman ulkoiseen ja sisäiseen hyytymisreittiin (kuva 1). Kummatkin tuottavat hyytymistekijää tekijää Xa, joka puolestaan käynnistää trombiinin tuotannon. Mallia voidaan kutsua vesiputousmalliksi; yksi hyytymistekijä kerrallaan aktivoituu ja aktivoi sitten seuraavan tekijän.

Malli on hyvä selittämään laboratorioarvoja (INR ja APTT). Sen perusheikkoutena on, että se ei pysty selittämään, miksi tietyt hyytymistekijävajaukset aiheuttavat hankalia vuotohäiriöitä. Hyvä esimerkki on A-hemofilia. Kyseessä on hyytymistekijä VIII totaalinen puutos tai niukkuus. On ymmärrettävää, että sisäinen hyytymisketju ei toimi, mutta miksei ulkoinen hyytymistekijä pysty kompensoimaan tilannetta? Sehän kuitenkin selvästi tuottaa tekijää Xa ja siten myös trombiinia.



Kuva 1. Klassinen hyytymistapahtumamalli. APTT mittaa sisäistä järjestelmää (tekijät V, VIII, IX, X ja XI). INR mittaa ulkoista järjestelmää (tekijät II, VII ja X). Protrombiini = FII.

Hyytymistapahtuman Cell based model

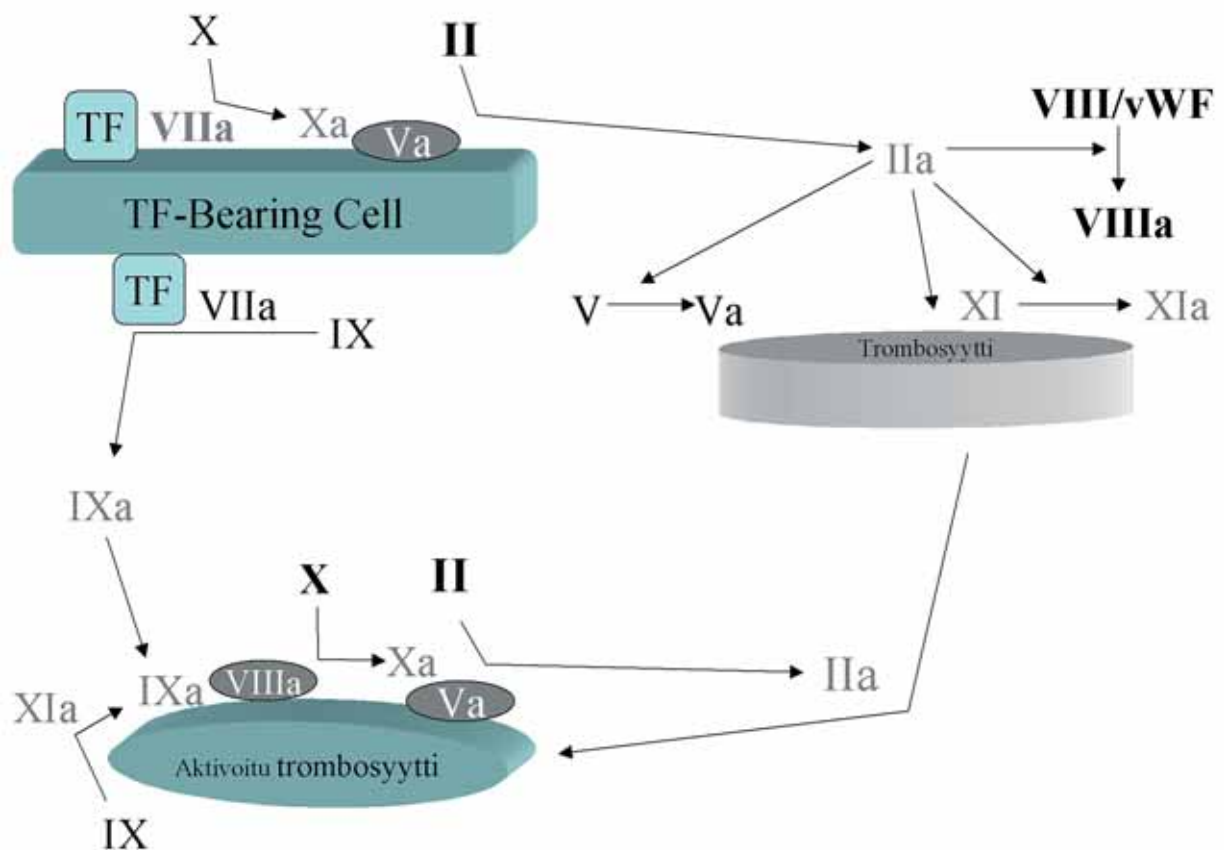
Maureane Hoffman on ollut mukana kehittämässä uutta hyytymistapahtumamallia, cell based model (kuva 2). Uusi malli korostaa solujen osuutta tapahtumassa, kun aiemmin korostettiin nimenomaan yksittäisten hyytymistekijöiden osuutta hyytymisessä¹. Kudosvaurion tapahtuessa tissue factor bearing cell tuo paikalle kudostekijää, tissue factor (TF). TF muodostaa vauriokohdalle saapuvan tekijän FVIIa kanssa kompleksin, joka aktivoi tekijät IX ja X. Tekijä Xa muodostaa solun pinnalla kompleksin tekijän Va kanssa ja tuottaa pienen määrän trombiinia. Trombiinin määrä ei riitä fibrinogeenin pilkkomiseen, ja sen tehtävä onkin trombosyytin ja tekijöiden V, VIII ja XI aktivoiminen. Antitrombiini III (ATIII) ja tissue factor pathway inhibitor (TFPI) blokkaavat heti solun ulkopuolella tekijä Xa:n, mutta eivät tekijää IXa, joka muodostaa aktivoituneen trombosyytin pinnalla kompleksin FVIIIa kanssa (tenaasikompleksi). Tämä tuottaa tekijää FXa, joka puolestaan muodostaa kompleksin FVa kanssa (protrombinaasikompleksi) ja alkaa valtava trombiinituotanto.

Cell based model pystyy selittämään, miksi hemofilikko vuotaa. Tekijää Xa tuotetaan, mutta sitä tuotetaan ikään kuin väärän solun pinnalla (so. tissue factor bearing cell eikä trombosyytti).

Hemofilian hoitomahdollisuuksista

Ajatus käyttää tekijää VIIa hemofilian hoidossa esitettiin vuonna 1980. Vuonna 1981 sitä käytettiin ensimmäisen kerran. Tuotanto oli aluksi kuitenkin hankalaa ja kallista. Rekombinanttitekniikan kehitys johti siihen, että vuonna 1988 aloitettiin rekombinantti FVIIa (eptacog alpha) -valmistus. Tällä hetkellä rekombinantti FVIIa:n viralliset käyttöindikaatiot ovat vasta-aineita tuottavien hemofilikkojen ja Glanzmanin trombasteniaa sairastavien potilaiden vakavien vuotojen hoito.

Hemofilikoilta puuttuu joko tekijä VIII (A-hemofilia) tai IX (B-hemofilia), joten aktivoituneen trombosyytin pinnalta puuttuu trombiinituotanto. Rekombinantti VIIa toimii ilmeisesti kahdella eri tavalla. Ensinnäkin se muodostaa paikallisesti kompleksin kudostekijän kanssa. Tätä tukee se, että yleistynyttä koagulaatiota ei DIC-tyyppisesti tapahdu, vaan tapahtuma on keskittynyt vauriokoh-



Kuva 2. Cell based model

taan. Asiaa tietenkin auttaa se, että FVIIa on inaktiivinen ilman kudostekijää. Toisaalta FVIIa:ta on normaaliin fysiologiseen tilanteeseen verrattuna valtavat määrät, ja se ilmeisesti pystyy sitoutumaan suoraan aktivoituneen trombosyytin pintaan. Trombosyytti pystyy näin tuottamaan tekijää Xa ilman tekijöitä IXa ja VIIIa. Trombiinin tuotanto on vähäisempää kuin normaalisti, mutta hemofiilikolle tämä yleensä on riittävää.

Rekombinantti FVIIa:n puoliintumisaika on vain 2,5 tuntia, joten sitä joudutaan varsinkin hemofiilikoilla antamaan useampia peräkkäisiä annoksia vuodon tyrehdyttämiseksi. Hinta on erittäin korkea. 70-kiloiselle 100 µg/kg annos maksaa 5000 euroa! Asidoosi huonontaa selkeästi lääkkeen tehoa, mutta hypotermialla ei ilmeisesti ole suurta vaikutusta. Rekombinantin etuja ovat ainakin vaikutuksen nopea alku (noin 10 minuuttia), ilmeisen matala trombiriski, pieni annosvolyyymi, nopea annostelu ja olematon infektioriski. Tietenkin pitää muistaa, että suurin osa hoidetuista potilaista on hemofiilikkoja, joilla trombiriskin muutenkin voi kuvitella pieneksi.

Synnyynnäinen ja hankittu hemofilia

Sekä synnyynnäisessä että hankitussa hemofiiliassa (myös synnyynnäisessä hemofiiliassa siis vasta-ainetta) tulokset rekombinantti FVIIa:lla ovat tyydyttäviä. Sopiva annos tuntuu olevan 90 µg/kg, jolla noin 80–87 %:lla potilaista vuoto saatiin loppumaan 2–3 tunnin kuluessa. Kirurgisissa vuodoissa tulos voi olla jopa parempi (91–94 %). Kirurgisissa vuodoissa teho on todettu sitä paremmaksi, mitä nopeammin lääke annetaan. Mitä nopeammin hemofiilikon vuoto loppuu sitä parempi. Hemofiilikoilla on kotihoido yleistä, ja rekombinantti FVIIa -hoitoa on käytetty kotonakin menestyksekkäästi. Hemofiilikoilla on kokeiltu myös jatkuvien infuusioiden käyttöä vuotojen hoidossa. Teho lienee jokseenkin samanlainen kuin bolusannostuksilla, eikä kokonaisannoksissa ole eroa.²

Rekombinantti FVIIa intrakerebraalisen vuodon hoidossa

Rekombinantti FVIIa:sta on julkaistu kohtalaisesti artikkeleita. Pub Med -haulla niitä löytyi reilut 3300. Tapausselostuksia on paljon, mutta myös prospektiivisiä randomisoituja tutkimuksia mm. aivoverenvuotopotilaiden, prostatektomiapotilaiden sekä pelvis- ja lonkkamurtumapotilaiden hoidosta. Pian julkaistaneen monikeskustutkimus traumapo-

tilaiden hoidosta. Abstrakteja tuloksista on jo käytössä.

NEJM³ julkaisi vastikään tutkimuksen rekombinantti FVIIa:n käytöstä aivoverenvuodoissa. Julkaisutussa aineistossa oli 400 potilasta, joilla oli kolmen tunnin kuluessa oireiden alkamisesta CT:llä varmistettu intrakerebraalinen vuoto. Randomisoinnin jälkeen potilaat jaettiin neljään ryhmään: plasebo, FVIIa 40 µg/kg, 80 µg/kg tai 160 µg/kg. Hoito aloitettiin tunnin kuluessa diagnoosista. Primääri end-point oli hematooman tilavuus 24 t kuluttua. Kliininen arvio tehtiin 90 päivän kuluttua vuodosta. Plaseboryhmässä hematooma kasvoi 29 % ja muissa ryhmissä 16 %, 14 % ja 11 %. Plaseboryhmässä 69 % menehtyi tai vammautui vakavasti. Vastavat arvot rekombinantti-ryhmissä olivat 55 %, 49 % ja 54 %. Mortaliteetti 90 päivän kohdalla oli plaseboryhmässä 29 % ja rekombinantti-ryhmissä 18 %. Vakavia haittavaikutuksia (aivo- tai sydäninfarkteja) oli rekombinantti FVIIa -ryhmässä 7 %:lla ja plaseboryhmässä 2 %:lla.

Vaikeaan traumaan liittyvä massiivi verenvuoto

Massivisessa verenvuodossa kehittyvä puute hyytymistekijöistä, ja niiden korvaukselle on kehitetty hoito-ohjeita⁴. Rekombinantti FVIIa:ta on tutkittu myös massiivissa, traumaan liittyvässä, henkeä uhkaavassa verenvuodossa^{5,6}. Viime syksynä julkaistiin Kenneth Boffardin abstrakti rekombinantti FVIIa:n käytöstä traumapotilailla⁷. Minulla oli myös tämän kevään NATA:n kokouksessa mahdollista kuunnella Boffardin esitystä.

Tutkimukseen valittiin potilaita, joilla oli joko tylppä tai penetroiva vamma ja jotka olivat saaneet vähintään 8 yksikköä punasoluja ennen tutkimuksen aloittamista. Kyseessä oli kaksoissokea, prospektiivinen, randomisoitu, plasebokontrolloitu monikeskustutkimus. Tutkimuksessa oli kaksi ryhmää: plaseboryhmä sekä rekombinantti FVIIa -ryhmä. Rekombinantti FVIIa -annokset olivat 200 µg/kg heti ja 100 µg/kg 1 ja 3 tuntia tutkimuksen aloituksesta.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden pH oli alle 7 ja joiden BE oli yli -15. Potilaita oli 301, joista 277 voitiin analysoida (143 oli tylppää ja 134 penetroivaa vammaa). Tylpissä vammoissa todettiin vähennys verituotteiden käytössä. Vähemmän olivat 3,4 yksikköä punasoluja, 660 ml jääplasmaa ja 163 ml trombosyyttejä. Todettiin myös jonkinlainen, joskaan ei tilastollisesti merkitsevä, vähennelmä ARDS ja MOF suhteen. Penetroivissa vammoissa todettiin trendi vähentyneeseen verensiirtotarpeen

seen. Hinta on kuitenkin 70 kg painavalle potilaalle lähes 20 000 euroa, ja kaikki tämä kolmen ensimmäisen tunnin aikana!

Uusimmassa *Journal of Thrombosis and Hemostasis* -lehdessä on julkaistu jo pitempään odoteltu artikkeli israelilaisten käyttökokeuksista ja ennen kaikkea käyttösuosituksista koskien rekombinantti FVIIa:ta⁸. Potilaita oli 36, ja näiden keski-ikä 19,5 vuotta. Traumoista 44 % oli lävistäviä, 42 % tylppiä ja 14 % räjähdysvammoja. Lisäksi kymmenellä potilaalla (28 %) oli aivovamma. Kaikilla oli massiivi, henkeä uhkaava verenvuoto. Kaikki olivat asidoottisia, hypotermisiä ja hyytymishäiriöisiä (trombosyytit ja fibrinogeeni alle viitearvojen). Keskimääräinen punasolutarve oli 21 yksikköä. Punasolujen lisäksi potilaat saivat keskimäärin 15 yksikköä jääplasmaa, 20 yksikköä trombosyyttejä ja 17,5 yksikköä kryopresipitaattia. Ensimmäisten potilaiden FVIIa:n annos oli 90 µg/kg, mutta sittemmin annos nostettiin ad 120 µg/kg. 26 potilaalla (72 %) vuoto saatiin lakkaamaan. Yhdeksän kymmenestä menehtyneestä kuoli vuorokauden kuluessa nimenomaan hallitsemattomaan verenvuotoon. Ne potilaat, joita heti alkuun hoidettiin suuremmalla annoksella, tuntuivat toipuvan paremmin. Odotetusti asidoosi heikensi lääkkeen tehoa. Hypotermialla ei ollut vaikutusta selviytymiseen. 61 % potilaista oli elossa 90 päivän jälkeen.

Israelilaisten suosituksen lisäksi minulla on käytettävissäni myös Karoliinisen sairaalan ohje. Erona israelilaiseen suositukseen on lähinnä pienempi rekombinantti FVIIa:n annos (100 mikrogrammaa/kg vs 120 µg/kg). Lisäksi Israelissa käytetään edelleen kryopresipitaattia (= fibrinogeeni, FXIII, FVIII:C ja vWillebrand-tekijä). Ruotsissa suositellaan fibrinogeenin antoa. Tämä sopii meille, koska meilläkään ei ole enää kryopresipitaattia saatavana. Myös suositeltu trombosyyttiannos on Israelissa suurempi (1–2 yksikköä/10 kg). Ruotsalainen ohje kehoittaa käyttämään traneksaamihappoa. Todennäköisesti sitä käytetään myös Israelissa, vaikka sitä ei erikseen mainittukaan.

Traneksaamihappo onkin sikäli ajankohtainen, että CRASH 2 -tutkimus (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage) on juuri tänä keväänä käynnistynyt. Internetistä löytyy helposti tarkempaa tietoa asiasta.

Karoliinisen sairaalan ohje massiivissa verenvuodossa

Korjaa asidoosi ja hypotermia. Määritä trombosyytit ja fibrinogeeni. Jälkimmäinen loppuu ensin massii-

vissa vuodossa, trombosyytit reilun 200 % vuodon jälkeen. Laboratoriovastauksia ei kuitenkaan jädä odottamaan, vaan annetaan suoraan 8 yksikköä trombosyyttejä, fibrinogeenia 2 g ja tuoretta jääplasmaa (10–15 ml/kg). Jos vuoto jatkuu, ja pH on yli 7.1, annetaan rekombinantti FVIIa -valmistetta 0,1 mg/kg 2–3 minuutin boluksena. Samalla annetaan traneksaamihappoa 10–20 mg/kg. Tarvittaessa rekombinantin annos toistetaan 15–30 minuuttin kuluttua.

Massiivissa, henkeä uhkaavassa verenvuodossa ei kai absoluuttisia kontraindikaatioita voi olla. Relatiivisia kontraindikaatioita lienevät keuhkoembolia, syvä laskimotromboosi, aivo- tai sydäninfarkti edeltävän puolen vuoden aikana.

Muu käyttö

Lisäksi rekombinantti FVIIa -valmistetta on käytetty maksakirroosipotilaiden hoidossa, antidoottina warfariinin liika-annostuksissa (ilmeisesti ainakin osittain kumoa fondoparinuuksin vaikutuksen, mutta ei ximelagatraanin vaikutusta) ja obstetristen vuotojen hoidossa. Vastikään julkaistiin Nais-tenklinikan aineisto rekombinantti FVIIa:n käytöstä obstetrisen massiivin vuodon hoidossa⁹.

Rekombinantti VIIa on erittäin mielenkiintoinen ja ennen kaikkea kallis lääke. Jatkotutkimuksia tarvitaan ilman muuta. Minua ainakin kiinnostaisi tietää annostelun optimaalinen ajankohta, optimaalinen annostelu sekä esimerkiksi se, miten lääkkeen vaikuttavuutta voitaisiin mitata.

Friederichin tutkimuksessa oli mukana 36 potilasta¹⁰. Kaikille tehtiin prostatektomia karsinoman tai hyperplasian takia. 12 potilasta sai plaseboa. 8 potilasta sai 20 µg/kg rekombinantti FVIIa:ta ja 14 potilasta sai 40 µg/kg. Lääkeannos annettiin juuri ennen prostatan irrottelua eli siis juuri ennen todennäköistä isompaa verenvuotoa. Kummassakin rekombinantti FVIIa -ryhmässä todettiin tilastollisesti merkitsevä verenvuodon väheneminen (keskimäärin 2688 ml vs 1235ml vs 1089 ml).

Toisaalta vastikään julkaistiin kaksoissokeaa plasebokontrolloitu tutkimus, jossa oli 48 potilasta¹¹. Potilailla oli traumaattinen pelvis tai kombinoitu pelviksen ja acetabulumin murtuma. Potilaat saivat 90 µg/kg rekombinantti FVIIa:ta tai vastaavasti plaseboa samanaikaisesti ihoviillon kanssa. Verenvuodon suhteen ei todettu merkitsevää eroa.

Ristiriitaiset tulokset voivat liittyä rekombinantti FVIIa:n puoliintumisaikaan, joka siis on 2,5 tuntia. Yllämainitut ortopediset leikkaukset olivat todennäköisesti kestoaltaan pidempiä ja annos annettiin var-

haisessa vaiheessa. Hemofiliikoilla ja vakavissa vammoissa varhainen annostelu lienee etu.

Optimaalista annosta ei tiedetä. Prostatektomia-potilaille tehoa saatiin jo 20 µg annoksella¹⁰. Entäpä tehon arviointi? Paras mittari lienee kliininen vaste so. verenvuodon väheneminen. Laboratoriokokeista sekä INR että APTT normalistuvat, mutta valitettavasti tämä ei välttämättä korreloi kliiniseen tilanteeseen. Sen sijaan tromboelastogrammi (TEG) korreloi ilmeisesti paremmin myös kliiniseen tilanteeseen. □

Kirjallisuusviitteet

1. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *J Thrombosis Thrombolysis* 2003; 16:17–20.
2. Levi M et al. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33(4): 883–890.
3. Mayer SA et al. Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage. *NEJM* 2005; 352:777–785.
4. Hiippala S. Replacement of massive blood loss. *Vox Sang* 1998; 74, suppl 2, 399–407.
5. Kenet G et al. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999; 354:1879.
6. Spahn DR, Tucci MA, Makris M. Is recombinant FVIIa the magic bullet in the treatment of major bleeding. *Br J Anaesth* 2005; 94(5): 553–555.
7. Boffard K. NATA 6th Annual Symposium Praha, 18.04.2005. Abstrakti *J Trauma* 2004; 57(2): 451.
8. Martinowitz U et al. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary raffia Task Force. *J Thromb Haemost* 2005; 3(4): 640–648.
9. Ahonen J, Jokela R. Recombinant FVIIa for life-threatening postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth* 2005; 94(5): 592–595.
10. Friederich et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patient undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 201–205.
11. Raobaikady R et al. Use of activated recombinant coagulation factor VII in patients undergoing reconstruction surgery for traumatic fracture of pelvis and acetabulum: a double blind , randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2005; 102: 94:586–591.

Veli-Matti Karjalainen
Anestesiologian erikoislääkäri
TYKS LAO 251
veli-matti.karjalainen@tyks.fi