

### Rekombinantní aktivovaný faktor VII v léčbě závažného krvácení u nehemofiliků – „vyšetřování (s využitím klinických randomizovaných studií) skončilo, zapomeňte?“

V posledních letech byla provedena řada randomizovaných klinických studií s použitím rekombinantního aktivovaného faktoru VII (rFVIIa) u nehemofilických pacientů – krvácení u traumat, traumatické nitrolební krvácení, spontánní intracerebrální krvácení, krvácení po srdečních operacích s využitím mimotělního oběhu, krvácení u spinálních operací a krvácení z jícnových varixů u jaterní cirhozy [1]. Všechny zmíněné studie byly dokončeny podle plánovaného protokolu, pouze tzv. „F7TRAUMA-1711 trial“ byl předčasně ukončen po zahrnutí 554 pacientů se zdůvodněním: „... *The decision to discontinue the F7TRAUMA-1711 trial is not due to any safety concerns ... The result of the pre-planned futility analysis performed in June 2008 predicted a very low likelihood of reaching a successful outcome on the primary efficacy endpoint at the end of the trial and as a consequence, the company has decided to close the trial as this juncture ...*“ [1]. Pokud bychom měli shrnout základní výsledky uvedených studií, tak u všech pacientů s podaným rFVIIa došlo (ve srovnání s placebem) ke snížení stupně krvácení, v případě intracerebrálního krvácení k redukci objemu hematomu, k redukci počtu podaných krevních derivátů, k vyššímu výskytu tromboembolických komplikací v závislosti na dávce rFVIIa a v naprosté většině se objevil trend k lepšímu celkovému klinickému výsledku [1]. Výsledky studií však nezaplnily podmínky regulačních autorit (jak v EU, tak v USA) a evropský regulační úřad pro léky European Medicines Agency (EMA) nadále vymezuje indikaci k podání rFVIIa: „... *NovoSeven is indicated for the treatment of bleeding episodes and for the prevention of bleeding in those undergoing surgery or invasive procedures in the following patient groups: in patients with congenital haemophilia with inhibitors to coagulation factors VIII or IX > 5 Bethesda Units (BU), in patients with congenital haemophilia who are expected to have a high anamnestic response to factor VIII or factor IX administration in patients with acquired haemophilia, in patients with congenital FVII deficiency, in patients with Glanzmann's thrombasthenia with antibodies to GP IIb–IIIa and/or HLA, and with past or present refractoriness to platelet transfusions*“ [2]. Použití rFVIIa mimo uvedené indikace není v materiálech EMA doporučeno a je poukazováno na zvýšené riziko vzniku tromboembolických komplikací při jeho podání – „... *When NovoSeven is administered to patients outside approved indications, arterial thromboembo-*

*lic events are common ... A higher risk of arterial thromboembolic adverse events (5.6% in patients treated with NovoSeven versus 3.0% in placebo-treated patients) has been shown in a meta-analysis of pooled data from placebo-controlled trials conducted outside current approved indications in various clinical settings ... Safety and efficacy of NovoSeven have not been established outside the approved indications and therefore NovoSeven should not be used*“ [2]. Znamená to tedy, že bychom již ne(s)měli či nemohli podávat rFVIIa v situacích, na něž se nevztahují existující EMA indikace? Pro dosavadní „odpůrce“ podávání rFVIIa a nekompromisní zastánce názoru „co není podloženo medicínou založenou na důkazech, nemá v klinické praxi co dělat,“ se nic nemění a stanovisko EMA může být jistě dalším (a obtížně vyvratitelným) argumentem udržování jejich skálopevného postoje. Pro mě osobně (a možná i pro řadu dalších lékařů, kteří byli během své praxe po podání rFVIIa svědky přesvědčivého snížení, nebo dokonce zastavení krvácení v situacích, kdy předchozí „standardní“ postupy nebyly účinné) znamená stanovisko EMA především jednoznačný vzkaz, že nepodání rFVIIa v situacích mimo existující schválené indikace nemůže být vnímáno jako postup *non lege artis*, což ve svém důsledku může být pro řadu klinických situací (zejména tam, kde předpokládáme nepříznivý klinický vývoj i po zastavení krvácení) spíše výhodou než omezením. Stanovisko EMA by však podle mého soudu nemělo být dále interpretováno ani jako kontraindikace či nemožnost podání rFVIIa mimo schválené indikace, tj. tzv. „off-label“, a i nadále jsou hojně publikovány práce popisující „off-label“ podání rFVIIa prakticky ve všech oblastech medicíny, kde je možno nalézt pacienta s krvácením. Účinnost přípravku je mj. recentně popsána např. také u předávkování argatrobanem a ostatními „novými“ antitrombotiky [3] a jen za poslední 3 roky bylo publikováno více než 40 prací s podáním rFVIIa „off-label“ (PubMed, ze dne 31. 7. 2010, Limits Activated: Humans, Clinical Trial, Letter, Case Reports, Comparative Study, Core clinical journals, MEDLINE, PubMed Central, published in the last 3 years, byla vyřazena sdělení s hemofilií) a popis příznivého klinického účinku jednoznačně převažuje. Z tohoto pohledu jsou práce Seidlové a Hillové Manové [4, 5] „jen“ dalšími v řadě prací pozitivních kazistik s rFVIIa v „off-label“ indikaci, přestože k některým interpretacím dosažených výsledků v obou

pracích by bylo možno diskutovat (to ale není cílem mého editoria, kromě toho se těžko kritizuje práce, jejímž jsem spoluautorem). Problematika interpretace výsledků rozsáhlých multicentrických randomizovaných studií (včetně studií s rFVIIa) byla a je předmětem publikací různého formátu, často více či méně tendenčních – nutno ale konstatovat, že na obě strany. Je však zřejmé, že ani uznávanými experty pečlivě připravené protokoly pro rozsáhlé multicentrické studie nemohou zohlednit či odstranit jak heterogenitu sledovaného souboru, tak heterogenitu poskytované základní péče mimo vlastní léčebnou intervenci [6]. V poslední době se rovněž začalo diskutovat o skutečnosti, že protokoly studií tak, jak je vyžadují regulační autority před schválením léku pro určitou indikaci, jsou v naprosté většině mimo reálný klinický kontext a recentní práce na toto téma do určité míry zpochybňuje vůbec využitelnost „nereálných“ studií pro posouzení bezpečnosti a kdy oba ukazatele reálného klinického přínosu hodnoceného farmaka, bývají rozhodujícím podkladem konečného rozhodnutí o indikaci [7]. I ve světle této diskuse je proto nutno hodnotit závěry randomizovaných studií s rFVIIa a všechna případná (ne)doporučení z nich vyplývající. Poznámka v materiálech EMEA o riziku tromboembolických komplikací v souvislosti s podáním rFVIIa by nám však neměla a nesmí uniknout. Měli bychom ji vnímat se vši vážností jejího obsahu, a přestože v absolutních číslech není výskyt tromboembolických komplikací po podání rFVIIa extrémně vysoký, je statisticky významně vyšší ve srovnání s placebem, což nelze přehlédnout či podcenit. Před každým „off-label“ (ale samozřejmě i před každým „on-label“) podáním rFVIIa by tedy měla být vždy posouzena míra rizika spojená s jeho použitím a porovnána s předpokládaným přínosem v aktuální klinické situaci, se zohledněním všech faktorů na straně pacienta, které by mohly po zvládnutí krvácivé epizody převážit vulnerabilní rovnováhu koagulačního systému do protrombotického stavu s možnými dopady pro konečný klinický výsledek. Za zdůraznění rizika tromboembolických komplikací je tedy nutno autorům materiálů EMEA poděkovat, i když výrobce rFVIIa se k mému poděkování pravděpodobně nepřipojí. Jsem přesvědčen, že i nadále existuje dostatek argumentů a důvodů pro zachování široké dostupnosti rFVIIa jako nedílné součásti komplexní podpory koagulace v situacích, kde selhávají standardní postupy účelné hemoterapie a kde je reálný předpoklad příznivého klinického účinku jeho podání. To vše ale s trvalým vědomím možného rizika tromboembolických komplikací

a za všech okolností racionálního zvažování poměru cena/reálný přínos podání rFVIIa v širokém klinickém kontextu, nejenom z pohledu zastavení krvácivé epizody. Ostatně tuto dikci si zachovává i aktualizované doporučení pro léčbu krvácení u traumat [8] a připravované aktualizované vydání českých doporučení pro postup u závažného krvácení. A na závěr si dovoluji drobnou řečnickou otázku – proč je rFVIIa trvale ve zdravotnické výbavě amerického prezidenta Baracka Obamy a saudskoarabského krále Abdulla-ha, kdykoliv cestují mimo dostupnost svých mateřských zdravotnických zařízení (připomínám, že podle dostupných zdrojů ani jeden z nich netrpí hemofilii s inhibitory)?

---

## Literatura

---

1. <http://novonordisk-trials.com>.
2. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
3. **Vavra, K. A., Lutz, M.F., Smythe, M. A.** Recombinant factor VIIa to manage major bleeding from newer parenteral anticoagulants. *Ann Pharmacother.*, 2010 44, 4, p. 718–726, Epub 2010 Mar 16.
4. **Seidlová, D., Blatný, J., Penka, M., Ovesná, P., Brabec, P., Ševčík, V., Ventruba, P., Černý, V.** Rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa) v léčbě závažného poporodního krvácení – data z registru UniSeven v České republice. *Anest. intenziv. Med.*, 2010, 21, s. 229–238.
5. **Mannová Hillová, J., Seidlová, D., Mašek, M., Zimová, I., Ševčík, P.** Aktivovaný rekombinantní faktor VII u závažného krvácení při těžkém poranění jater – kazuistika. *Anest. intenziv. Med.*, 2010, 21, s. 239–244.
6. **Dutton, R., Hauser, C., Boffard, K., Dimsitts, J., Bernard, G., Holcomb, J., Leppniemi, A., Tortella, B., Bouillon, B.** CONTROL Steering Committee. Scientific and logistical challenges in designing the CONTROL trial: recombinant factor VIIa in severe trauma patients with refractory bleeding. *Clin. Trials*, 2009, 6, 5, p. 467–479.
7. **Deans, K. J., Minneci, P. C., Danner, R. L., Eichacker, P. Q., Natanson, C.** Practice Misalignments in Randomized Controlled Trials: Identification, Impact, and Potential Solutions. *Anesth. Analg.*, 2010, 111, p. 444–450.
8. **Rossaint, R., Bouillon, B., Cerny, V., Coats, T. J., Duranteau, J., Fernandez-Mondejar, E., Hunt, B. J., Komadina, R., Nardi, G., Neugebauer, E., Ozier, Y., Riddez, L., Schultz, A., Stahel, P. F., Vincent, J. L., Spahn, D. R.** Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit. Care*, 2010, 14, 2, R52. Epub 2010 Apr 6. PubMed

Prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM  
Dalhousie University, Dept. of Anesthesia  
1276 South Park Street, 10 West, Victoria Building  
Halifax, Nova Scotia B3H 2Y9, Canada  
e-mail: [cernyvla@fnhk.cz](mailto:cernyvla@fnhk.cz)