

Rekombinantní aktivovaný faktor VII (rFVIIa) v léčbě závažného poporodního krvácení – data z registru UniSeven v České republice

Seidlová Dagmar^{1*}, Blatný Jan^{2*}, Penka Miroslav², Ovesná Petra⁴, Brabec Petr⁴, Ševčík Pavel¹, Ventruha Pavel⁵, Černý Vladimír³

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny a Anesteziologicko-resuscitační oddělení FN Brno, LF MU Brno

²Oddělení klinické hematologie FN Brno, LF MU Brno

³Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN Hradec Králové

⁴Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty MU Brno

⁵Gynekologicko-porodnická klinika FN Brno, LF MU Brno

Souhrn

Cíl studie: Hodnocení efektu léčby poporodního krvácení pomocí rFVIIa u 80 pacientek zaznamenaných v klinickém registru UniSeven letech 2004–2009.

Typ studie: Retrospektivní, observační, multicentrická.

Typ pracoviště: JIP, ARO a gynekologická pracoviště nemocnic II. a III. typu v ČR.

Materiál a metody: Registr UniSeven je mezinárodní akademický projekt Masarykovy univerzity v Brně, zaměřený na záznam klinických a laboratorních údajů souvisejících s podáním rFVIIa (NovoSeven) v „nehemofilických“ indikacích. Data spojená s léčbou peripartálního krvácení u 80 žen byla analyzována z pohledu klinického (efektivita a bezpečnost) a laboratorního.

Výsledky: V našem souboru bylo u 97,5 % žen s život ohrožujícím krvácením dosaženo pomocí podání rFVIIa kontroly krvácení. Byla nalezena statistická závislost mezi nutností opakování podání rFVIIa a velikostí první dávky. U 53 žen (66,3 %) stačila k zástavě krvácení pouze jediná dávka rFVIIa. U ostatních pacientek bylo třeba podat 2 a více dávek léku. První dávka rFVIIa byla u pacientek, které vyžadovaly druhé a další podání, signifikantně nižší (96,6 µg/kg) oproti případům, kde stačilo jen jedno podání léku (110,6 µg/kg; $p = 0,048$). Mortalita spojená s život ohrožujícím poporodním krvácením byla v našem souboru 2,5 %. U žádné z pacientek nebyla zaznamenána trombembolická komplikace hodnocená jako nežádoucí účinek léčby rFVIIa. U 74,3 % pacientek, kterým byl rFVIIa podán před zvažovanou hysterektomií, se podařilo díky této léčbě hysterektomii zabránit, a tak zachovat fertilitu.

Závěr: I na základě zde prezentovaných dat byl vypracován doporučený postup pro léčbu život ohrožujícího krvácení v České republice.

Klíčová slova: poporodní krvácení – hysterektomie – rFVIIa – klinický registr

Abstract

Recombinant activated factor VII (rFVIIa) in the treatment of life threatening post-partum haemorrhage – data from the UniSeven clinical registry in the Czech Republic

Objective: To analyze the data related to the treatment of 80 Czech patients with life threatening post-partum haemorrhage recorded in the UniSeven clinical registry in years 2004–2009.

Design: Retrospective, observational, multicentre study.

Setting: The ICUs and Obstetrics Departments of university and regional hospitals in the Czech Republic.

Materials and methods: UniSeven is an international academic project of Masaryk University in Brno, Czech Republic, focused on the recording of clinical data related to the „off-label“ use of rFVIIa (Novo Seven) in life threatening bleeding. Data from 80 case reports of post-partum haemorrhage from the registry was analyzed from the clinical (efficacy and safety) and laboratory perspectives.

Results: In 97.5 % of the patients the treatment with rFVIIa achieved control of the bleeding. In 53 women (66.3%) a single dose of rFVIIa was sufficient to control the bleeding. The rest of the patients received two or more rFVIIa doses. The first dose of rFVIIa given to the patients who needed more than one dose was significantly lower (96.6 µg/kg) compared to patients successfully treated with a single dose (110.6 µg/kg; $p = 0.048$). The mortality rate in our cohort of patients was 2.5 %. We did not record any thrombo-embolic events related to the rFVIIa treatment. In the 74.3 % of patients where rFVIIa was administered before considering hysterectomy it was possible to avoid hysterectomy which we consider to be a significant improvement of the patients' quality of life.

*Publikace má dva hlavní autory (D. Seidlová, J. Blatný), kteří se na jejím vypracování podíleli stejnou měrou.

Conclusions: Our data were considered during the preparation of the national guidelines for the treatment of life threatening post-partum haemorrhage in the Czech Republic.

Keywords: post-partum haemorrhage – hysterectomy – rFVIIa – clinical registry

Anest. intenziv. Med., 21, 2010, č. 5, s. 229–238

Úvod

Cílem práce je analýza dat z klinického registru UniSeven sledujícího léčbu život ohrožujícího krvácení (ŽOK) aktivovaným rekombinantním faktorem VII (rFVIIa) v České republice v letech 2004–2009, zaměřená na pacientky s peripartálním krvácením (PPH).

Ve vyspělých zemích je PPH hlavní příčinou mateřské mortality. Jeho incidence se pohybuje mezi 0,1–0,2 % [1, 2, 3]. V České republice zemře z tohoto důvodu každoročně 5–10 žen [3, 4, 5], desetkrát více je jich pak krvácením ohroženo na životě a mnohdy trpí i doživotními následky. Nejčastější příčinou PPH je děložní atonie [4, 6, 7, 8, 9, 10].

Vývoj rFVIIa se datuje od 80. let minulého století a registrace preparátu pro léčbu pacientů s hemofilii a inhibitory (protilátkami proti exogenně podávanému faktoru VIII/faktoru IX) proběhla v EU v roce 1996 [11, 12, 13]. Hemostatický efekt rFVIIa spočívá ve zvýšení, respektive obnovení, tvorby trombinu především na povrchu aktivovaných destiček. Toto množství trombinu pak zajistí další aktivaci destiček, zvýšení adheze a agregace destiček, aktivaci dostupných koagulačních faktorů a následně tvorbu dostatečně pevné fibrinové zátky. Restituce tvorby trombinu pomocí léčebně podaných dávek rFVIIa rovněž vede k aktivaci TAFI (trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy) a FXIII (faktor XIII) a tím brání nadměrné fibrinolýze [13, 14, 15, 16], rFVIIa tedy zvyšuje, respektive obnovuje, tvorbu klíčového enzymu koagulační kaskády – trombinu, a normalizuje tak proces krevního srážení. Tím, že působí pouze lokálně v místě poranění cévy (exprese tkáňového faktoru v subendoteliálních vrstvách cévní stěny a aktivace destiček v místě poranění), nedochází k systémové aktivaci koagulace [17].

Léčba rFVIIa (NovoSeven®) je indikována a jeho podání je podle registrace přípravku určeno k léčbě krvácivých příhod [18] a pro prevenci krvácení při operacích nebo invazivních procedurách u následujících skupin pacientů: pacienti s vrozenou hemofilii s inhibitory proti koagulačním faktorům VIII nebo IX > 5 BU (Bethesda unit), pacienti s vrozenou hemofilii, u kterých se očekává vysoká anamnestická odpověď na faktor VIII nebo IX, pacienti se získanou hemofilii, pacienti s vrozeným nedostatkem faktoru VII, pacienti s Glanzmannovou trombastenii s protilátkami proti GP IIb-IIIa a/nebo HLA.

Od roku 1999 [19] je rFVIIa opakovaně použit i u pacientů bez primární poruchy koagulace (tedy v „off-label“ indikacích) v různých oborech. Stejně tak proběhlo několik různě zaměřených klinických studií. K dalším nejčastějším indikacím podání patřilo život ohrožující krvácení u válečných, ale i mírových trau-

mat [19–25]. V oblasti gynekologie a porodnictví byly publikovány jednotlivé kazuistiky, soubory kazuistik i souhrnné články týkající se podání rFVIIa [5, 26–32], v některých zemích byly vydány i doporučené postupy léčby PPH zahrnující podání rFVIIa [4, 10, 43] a objevily se práce vycházející z dat klinických registrů v severní Evropě [6] a v Itálii [7].

Od roku 2004 probíhá sběr dat týkající se podání rFVIIa v nehemofilických indikacích v rámci mezinárodního registru UniSeven. Tento klinický registr shromažďuje případy z České republiky, Slovenska, Slovinska, Polska a Maďarska. Jedná se o vědecký akademický projekt Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity (Brno) a je podporován neomezeným edukačním grantem společnosti NovoNordisk Česká republika. Poskytovatel grantu nemá možnost zasahovat do sběru ani zpracování dat, ani jinak ovlivňovat vstupy či výstupy registru.

Z tohoto registru byly vybrány kazuistiky pacientů z České republiky, jichž je do současnosti celkem 558 a z nich dále bylo analyzováno 489 pacientů starších 15 let.

Analýza dat registru měla hodnotit úspěšnost léčby život ohrožujícího PPH sledováním mortality spojené s tímto stavem a kromě toho potvrdit či vyvrátit hypotézu, že časné podání rFVIIa před zvažovaným provedením hysterektomie může vést k jejímu odvrácení, a tím k zachování fertility ženy.

Materiál a metody

Byla provedena retrospektivní analýza dat z registru UniSeven zahrnující případy léčby život ohrožujícího krvácení (ŽOK) za pomoci rFVIIa u pacientů bez primární poruchy koagulace. Byla definována skupina pacientů, provedena validace jednotlivých případů a dalšímu hodnocení byli podrobeni pacienti starší 15 let. V registru bylo po validaci nalezeno 80 pacientek s PPH. U toho souboru jsme hodnotili demografické údaje, způsob léčby krvácení s důrazem na provedení či neprovedení hysterektomie, vybrané laboratorní parametry a jejich trend, množství podaných transfuzních přípravků, krevních derivátů a náhradních roztoků, odhadovanou krevní ztrátu, mortalitu, morbiditu, počet dávek a dávkování rFVIIa a případné nežádoucí účinky léčby. Hodnocena byla rovněž doba umělé plicní ventilace (UPV) a doba pobytu na Jednotce intenzivní péče (JIP). Bylo provedeno srovnávací hodnocení mezi skupinou pacientek s podáním rFVIIa před zvažovaným provedením hysterektomie a pacientek, kterým byl rFVIIa podán až během hysterektomie nebo po hysterektomii. Léčba byla hodnocena jako efektivní, pokud pa-

cientka přežila, jako sekundární efekt léčby bylo hodnoceno zachování dělohy.

UniSeven registr je vytvořen a rovněž spravován Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity (www.iba.muni.cz, www.uniseven.cz). Parametrická struktura projektu byla navržena na základě znalostí o mechanismu účinku rFVIIa a řady publikací o použití tohoto přípravku při kontrole kritického krvácení [23–25]. Databázový systém byl založen na modifikované verzi systému TrialDB. On-line komunikace mezi klientem a serverem probíhá pomocí zabezpečeného protokolu HTTPS (Hypertext Transfer Protocol Secure), který využívá šifrování pomocí SSL (Secure Socket Layer) [33, 34, 35].

Základní popis souboru pacientů a léčby ŽOK je proveden pomocí frekvenčních tabulek a popisných statistik: průměru, mediánu, minima, maxima a 5 % a 95 % kvantilů pozorovaných hodnot. Pro testování rozdílu hodnot mezi sledovanými skupinami pacientů jsou použity standardní neparametrické metody, v případě spojitých proměnných je použit Mannův-Whitneyův test, v případě hodnocení vztahu kategoriálních proměnných pak je použit odpovídající test pro kontingenční tabulky (Fisherův exaktní test pro dvě kategorie binárního charakteru ano/ne a Pearsonův chí-kvadrát test pro hodnocení vztahu dvou proměnných s více než dvěma kategoriemi). Pro stanovení statistické významnosti je použita hladina = 0,05.

Výsledky

V registru Uniseven bylo po validaci nalezeno celkem 558 případů léčby ŽOK pomocí rFVIIa z různých příčin a indikací. Pacientů starších 15 let bylo 489 (295 mužů a 194 žen); u 80 žen byla důvodem podání rFVIIa léčba peripartálního krvácení. Přežilo 78 pacientek s PPH (97,5 %), 26 pacientkám (32,5 %) zůstala zachována děloha.

Pokud se týká příčiny ŽOK v celé populaci zkoumaných subjektů, největší část zaujímali traumatizovaní pacienti (39,9 %). PPH se však podílelo 16,4 %. Ačkoli se v literatuře uvádí, že nejčastější příčinou ŽOK je trauma [36, 37, 38], po rozčlenění na muže a ženy, bylo jasné patrné, že v ženské populaci pacientů zadaných do databáze registru UniSeven bylo nejčastější příčinou ŽOK právě poporodní krvácení (tab. 1.1, 1.2 a graf 1.1, 1.2).

1 Demografické údaje a příčiny ŽOK

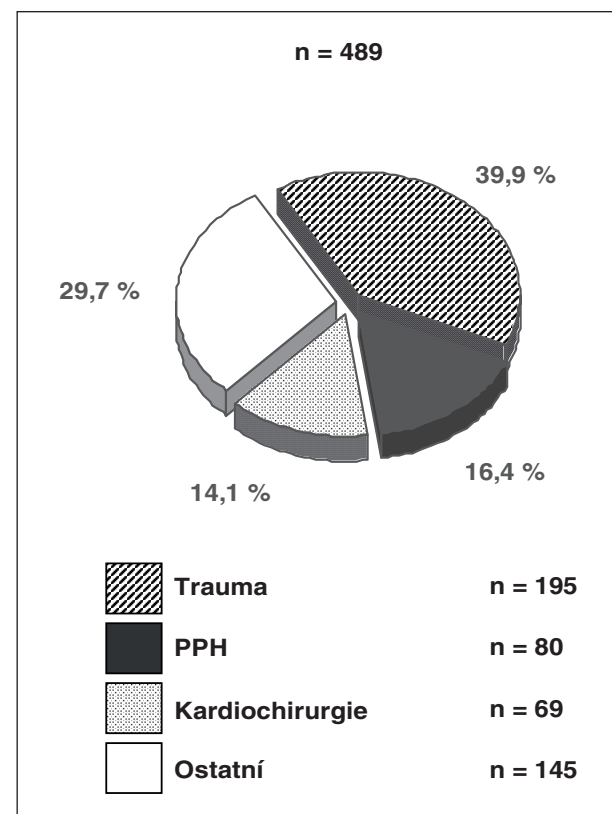
Tabulka 1.1. Pacienti v UniSeven registru starší 15 let; rozložení podle pohlaví

Pohlaví	n	%
Muži	295	60,3
Ženy	194	39,5
Celkem	489	100

Tabulka 1.2. Pacienti v UniSeven registru starší 15 let; rozložení podle důvodu podání rFVIIa

Důvod	Všichni pacienti		Muži		Ženy	
	n	%	n	%	n	%
Trauma	195	39,9	148	50,2	47	24,2
Peripartální krvácení	80	16,4	0	0	80	41,2
Kardiochirurgie	69	14,1	58	19,7	11	5,7
Ostatní*	145	29,7	89	30,2	56	28,9
Celkem	489	100	295	100	194	100

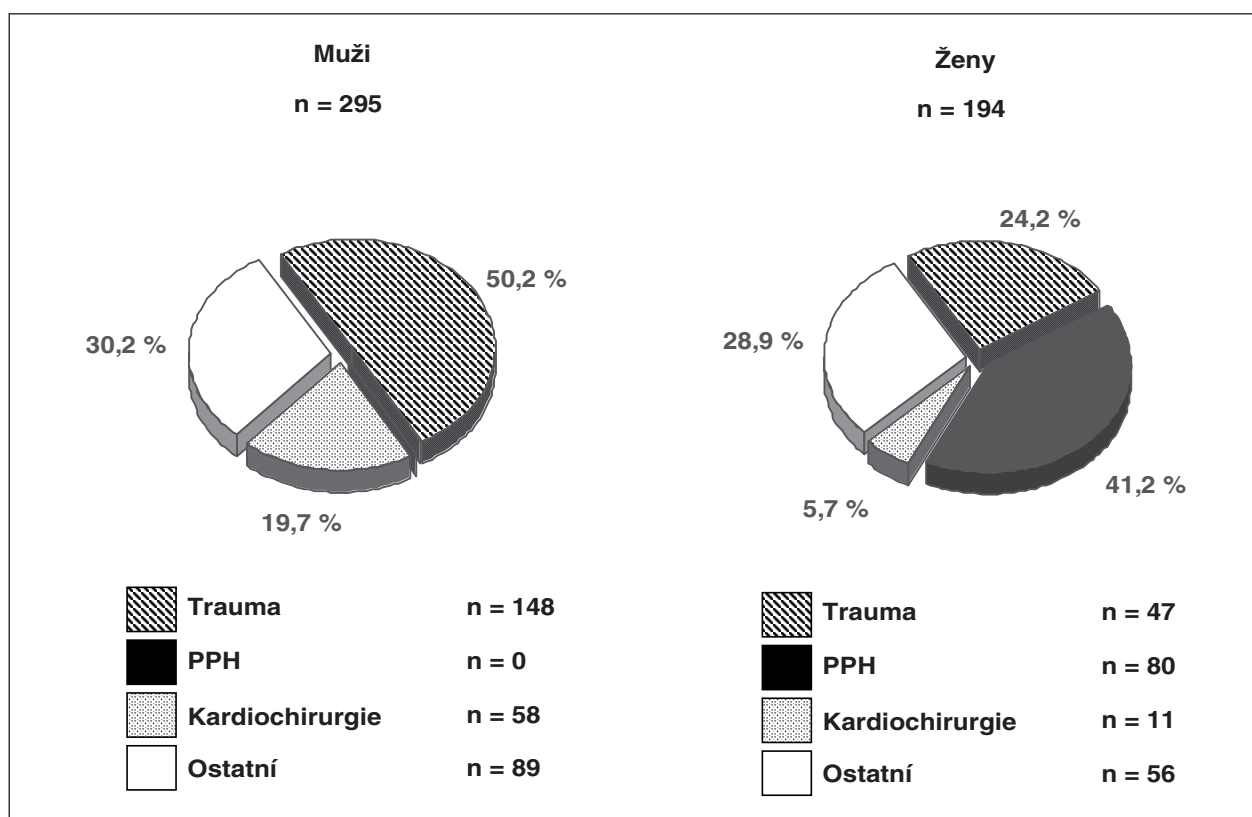
*intrakraniální krvácení, netraumatologická chirurgie, onkologie, ortopedie



Graf 1.1. Pacienti v UniSeven registru starší 15 let, důvod podání rFVIIa

2 Dávkování rFVII u PPH, laboratorní a klinické parametry

U všech pacientek s PPH probíhala standardní léčba ŽOK podle mezinárodních [39] i národních [40] doporučení zahrnující substituci erytrocytů podáním EBR (erytrocyty bez buffy coatu resuspendované) s cílem dosažení hladiny hemoglobinu (Hb) nad 60 g/l, doplnění koagulačních faktorů formou dostatečného množství FFP (čerstvě zmrazená plazma): 10–20 ml · kg⁻¹ · dávka⁻¹; max 40 ml · kg⁻¹ · den⁻¹, náhradu trombocytů (Plt), s cílem dosažení hladiny minimálně nad 50 · 10⁹ · l⁻¹, ideálně nad 100 · 10⁹ · l⁻¹ a naprosto zásadní roli pro úpravu koagulace pak měla substituce fibrinogenu (Fbg) v dávce 2–4 g k dosažení jeho dostatečné hladiny (minimálně nad 1 g · l⁻¹).



Graf 1.2. Pacienti v UniSeven registru starší 15 let, důvod podání s ohledem na pohlaví

Tabulka 2.1. Pacientky s PPH léčené rFVIIa, dávkování

	n	Průměr	Medián	Min	Max	5 %	95 %
Celková dávka rFVIIa (mg)	80	10,3	8,4	4,8	32,4	6	16,8
Počet dávek rFVIIa	78*	1,4	1,0	1,0	3,0	1,0	3,0
Velikost první dávky rFVIIa (μg/kg)	78*	106,1	102,9	23	200	55	140

*chybějící údaje u 2 pacientek

Vlastní léčba PPH pak vycházela z příčiny vzniku krvácení a zahrnovala jak terapii děložní atonie, tak specializované gynekologicko-chirurgické postupy a v některých případech i intervenčně radiologické postupy [4, 5, 8, 43].

Pokud tato léčba nevedla k zástavě krvácení, bylo zvažováno provedení hysterektomie. V některých případech byl již před tímto krokem podán rekombinantní faktor VIIa.

Tabulka 2.2. Pacientky s PPH léčené rFVIIa, počet dávek

Počet dávek rFVIIa	n	%
1	53	66,3
2	21	26,3
3	4	5,0
Celkem	78	100,0

Celková průměrná dávka rFVIIa použitá k léčbě PPH byla 10,3 mg. Průměrně bylo k zástavě krvácení třeba podat 1,4 dávky a průměrná první dávka byla 106,1 μg . kg⁻¹. Jedna dávka byla dostatečná u 66,3 % žen, dvě dávky obdrželo 26,3 % pacientek (tab. 2.1 a 2.2).

Byla shledána statisticky významná závislost (p = 0,048) velikosti první dávky rFVIIa na nutnosti opakovaného podání rFVIIa (tab. 2.3). První dávka rFVIIa byla u pacientek, které vyžadovaly druhé a další podání, signifikantně nižší (96,6 μg . kg⁻¹) oproti případům, kde stačilo jen jedno podání léku (110,6 μg . kg⁻¹).

Po podání rFVIIa došlo ke statisticky významnému zlepšení všech sledovaných laboratorních parametrů – hodnoty Hb (hemoglobin), Htc (hematokrit), Plt (trombocyty), INR (mezinárodní normalizovaný po-

Tabulka 2.3. Pacientky s PPH léčené rFVIIa*

První dávka (μg/kg)								
Počet dávek	n	Průměr	Medián	Min	Max	5 %	95 %	p-hodnota
1	53	110,6	106,0	55	200	75,0	149,4	0,048
2 a více	25	96,6	100,0	23	140	31,1	139,1	
Celkem	78	106,1	102,9	23	200	55,0	140,0	

*porovnání velikosti první dávky rFVIIa v μg . kg⁻¹ vzhledem k celkovému počtu dávek

Tabulka 2.4. Pacientky s PPH léčené rFVIIa*

Laboratorní a klinické parametry	Před podáním rFVIIa										Po podání rFVIIa						Před - Po (tj. změna v parametru)		
	n	Průměr	Medián	Min	Max	5 %	95 %	n	Průměr	Medián	Min	Max	5 %	95 %	n	Medián	p-hodnota		
Hemoglobin (g/l)	80	68,3	70,5	1	111	33,2	101,8	79	90,9	91	2,6	179	44	132	79	-21,9	< 0,001		
Hematokrit (0–1)	79	0,21	0,22	0,09	0,34	0,1	0,3	78	0,27	0,27	0,13	0,51	0,16	0,37	78	-0,07	< 0,001		
Trombocyty (x10 ⁹ /l)	80	104,5	83,5	20	397	37,1	283,4	79	77,2	70	8	198	31	181	79	28,3	< 0,001		
PT (sec)	58	21,7	17,5	0	131	0	64,3	60	14	13	0	47	0	30,2	57	8,4	< 0,001		
PTR	32	1,4	1,2	0	7	0	6,2	33	0,8	0,9	0	1,5	0	1,4	32	0,6	0,002		
INR	72	1,8	1,5	0,6	9,2	1	4,3	72	1	1	0,6	1,8	0,7	1,4	71	0,8	< 0,001		
APTT (sec)	76	56,7	47	0,9	258	26,7	139,1	75	39,8	37,3	0,9	201	24,9	56,2	74	17,1	< 0,001		
APTT _{TR}	57	1,8	1,5	0	6	0	4,9	58	1,1	1,2	0	1,7	0	1,6	55	0,6	< 0,001		
Fibrinogen (mg/ml)	78	1,8	1,6	0	10	0,2	3,6	77	2,2	2,1	1	4,6	1,1	3,9	75	-0,4	0,001		
Odhadovaná krevní ztráta (ml/kg)	68	54,2	50	0	160	18,1	109,8	67	15,4	9	0	80	0	56,9	67	40	< 0,001		

*laboratorní a klinické parametry před podáním rFVIIa, po jeho podání a porovnání parametrů

Tabulka 2.5. Pacientky s PPH léčené rFVIIa*

Komponenty	Před podáním rFVIIa							Po podání rFVIIa							Před - Po (tj. změna v parametru)	
	n	Průměr	Medián	Min	Max	5 %	95 %	n	Průměr	Medián	Min	Max	5 %	95 %		
EBR (TU)	79	9,1	8	0	40	0	21	78	5,2	4	0	20	0	15,1	4	< 0,001
FFP (TU)	80	9,5	8	0	33	2	28	78	5,9	5	0	25	0	16,1	4	0,001
PLT, separator (TU)	78	0,5	0	0	3	0	2,1	77	0,5	0	0	4	0	3	0	†
PLT, buffy coat (TU)	78	0,2	0	0	10	0	2	77	0,5	0	0	10	0	5,1	0	†
Fibrinogen (g)	79	1,8	2	0	6	0	6	77	0,4	0	0	4	0	2,2	1	< 0,001
Krystaloidy (ml)	80	3997,5	3500	0	20000	1010	8900	79	3135,3	3000	0	12200	1000	6000	500	0,048
Roztoky na bázi želatiny (ml)	78	401,3	0	0	4500	0	2310	76	59,2	0	0	1000	0	500	0	†
Albumin (ml)	77	48,1	0	0	1300	0	410	76	55,3	0	0	700	0	300	0	†
Roztoky na bázi škrobu(ml)	79	828,5	1000	0	2500	0	2000	78	378,8	75	0	2600	0	1500	500	< 0,001

*porovnání množství aplikovaných transfúzních přípravků, krevních derivátů a náhradních roztoků 24h před podáním rFVIIa a 24 h po jeho podání

†srovnání není možné vzhledem k více než polovině záznamů s nulovou spotřebou

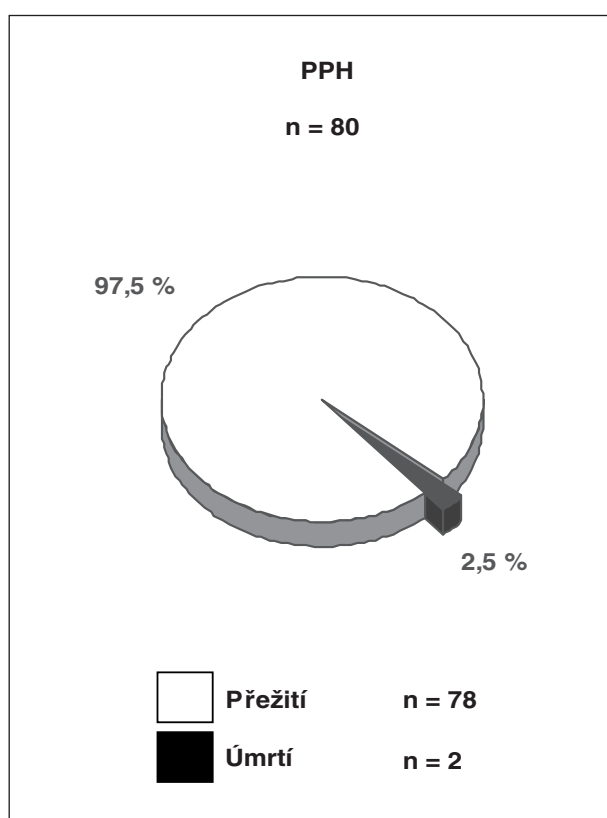
měr), aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas), Fbg (fibrinogen) a rovněž ke zmenšení velikosti krevní ztráty (tab. 2.4).

Stejně tak se statisticky významně snížilo množství podávaných EBR, FFP a fibrinogenu a náhradních roztoků při srovnání časových intervalů 24 h před podáním rFVIIa a 24 h po podání (tab. 2.5).

3 Nežádoucí účinky léčby a mortalita pacientů

U žádné z pacientek v souboru s PPH nebyla zaznamenána trombemolická komplikace, která by byla hodnocena jako související s léčbou rFVIIa. V celém UniSeven registru (558 pacientů) se vyskytly tři trombemolické komplikace (0,53 %).

V souboru 80 pacientek s PPH zemřely v důsledku krvácení 2 pacientky, což představovalo 2,5% mortalitu (graf 3.1).



Graf 3.1. Mortalita pacientů vzhledem k důvodu podání rFVIIa

4 Hodnocení vedlejšího efektu léčby rFVIIa, odvrácení hysterektomie

Akutní abdominální hysterektomie byla provedena u 51 z 80 pacientek (63,8 %). U 26 z 80 rodiček (32,5 %) došlo po podání rFVIIa k zástavě krvácení

Tabulka 4.1. Provedení/neprovedení hysterektomie u pacientek s PPH léčených rFVIIa

Hysterektomie	n	%
Ano	51	63,8
Ne	26	32,5
Chybějící údaje	3	3,8
Celkem	80	100

a hysterektomii nebylo nutno provést. U tří pacientek (3,75 %) záznam o operačním výkonu chybí (tab. 4.1).

Tabulka 4.2 pak ukazuje skladbu pacientek, kterým byla provedena hysterektomie: devíti z nich (17,6 %) byl aplikován rFVIIa před jejím provedením, 23 (45,1 %) v průběhu hysterektomie a 18 (35,3 %) až po hysterektomii. U jedné pacientky není čas podání rFVIIa vzhledem k hysterektomii uveden.

Tabulka 4.2. Doba podání rFVIIa u pacientek s PPH v souvislosti s provedením hysterektomie

Doba podání rFVIIa	n	%
Před hysterektomií	9	17,6
Po hysterektomii	18	35,3
V průběhu hysterektomie	23	45,1
Chybějící údaje	1	2
Celkem	51	100

K následující analýze byla použita data 77 pacientek s PPH, u kterých bylo známo, zda byla, nebo nebyla provedena hysterektomie (tab. 4.3 a 4.4). Pacientky jsme rozdělili do dvou skupin:

- Skupina 1: rFVIIa byl podán před zvažovaným operačním výkonem. Poté buď došlo k zástavě krvácení a hysterektomie nebyla nutná, nebo zástavy krvácení dosaženo nebylo a hysterektomie byla provedena z vitální indikace.
- Skupina 2: pacientky, které první dávku rFVIIa dostaly až v průběhu nebo po provedení hysterektomie.

Ve skupině 2 bylo 41 pacientek (53,2 %), které dostaly první dávku rFVIIa až během nebo po hysterektomii. Skupina 1 zahrnovala 35 pacientek (45,5 %). Pouze devíti z nich (25,7 % z 35) bylo nutno hysterektomii provést i přes léčbu rFVIIa. Lze tedy říci, že u 74,3 % pacientek, kterým byl pro ŽOK podán rFVIIa před zvažovanou hysterektomií, se přispěním této léčby podařilo hysterektomii zabránit.

Nenalezli jsme statisticky signifikantní rozdíl ve velikosti první dávky ani celkového množství podané dávky rFVIIa mezi skupinou 1 a skupinou 2. Naproti

Tabulka 4.3. Doba podání rFVIIa a provedení/neprovedení hysterektomie

rFVIIa podání	n	%
Skupina 1	35 (26+9)	45,5
Skupina 2	41	53,2
Chybějící údaje	1	1,3
Celkem	77	100

Tabulka 4.4. Porovnání počtu podaných dávek rFVIIa u pacientek s PPH léčených rFVIIa v souvislosti s provedením/neprovedením hysterektomie

Počet dávek rFVIIa	Skupina 1		Skupina 2	
	n	%	n	%
1	28	82,4	21	52,5
2	5	14,7	16	40
3	1	2,9	3	7,5
Celkem	34	100	40	100
p-hodnota	0,026			

Tabulka 4.5. Porovnání doby pobytu na JIP a doby UPV u pacientek s PPH léčených rFVIIa v souvislosti s provedením/neprovedením hysterektomie

Délka pobytu ve dnech		n	Průměr	Medián	Min	Max	p-hodnota
Dny na JIP	Skupina 1	35	4,5	3	0	19	0,009
	Skupina 2	41	7,8	5	1	46	
Dny na UPV	Skupina 1	35	1,9	1	0	10	0,007
	Skupina 2	41	4,1	2	0	27	

tomu počet dávek mezi oběma skupinami byl rozdílný ($p = 0,026$, tab. 4.4). Pacientkám skupiny 1 bylo podáno méně dávek ve srovnání s pacientkami skupiny 2.

Velmi signifikantní byl dále rozdíl v délce UPV (umělé plicní ventilace) i pobytu na JIP (jednotce intenzivní péče) mezi pacientkami skupiny 1 a skupiny 2 (tab. 4.5).

Diskuse

Práce hodnotí v literatuře ojedinělý [6, 7] soubor pacientek – 80 případů léčených rFVIIa pro PPH. Léčba rFVIIa je hodnocena jednak v souvislosti se zachránou života pacientky a dále, zda byla ženě zachována děloha, a tedy i šance na budoucí otěhotnění.

Analýza souboru pacientek léčených rFVIIa se zabývá nejen laboratorními parametry, nežádoucími účinky preparátu či mortalitou pacientek, ale popisuje i způsob léčby rFVIIa a jeho dávkování s ohledem na případnou nutnost opakování podání. Hlavní snahou bylo na základě vlastních dat nalézt nejvhodnější režim léčby PPH. Poté na těchto podkladech dosáhnout konsenzu klinických oborů a vytvořit doporučený léčebný postup s cílem nejen zachrany života rodičky, ale i zachování dělohy s ohledem na budoucí reprodukční schopnost ženy postižené závažným poporodním krvácením.

Obdobně, jako v pracích Alfírevic a Barillariho [6, 7] a dalších autorů, i v našich výsledcích v některých případech ani chirurgická intervence včetně hysterektomie nevedla k zástavě krvácení. Teprve po podání rFVIIa došlo k úpravě stavu pacientky a zástavě krvácení. O to významnější je konstatování faktu, že u 26 z 35 našich pacientek, kterým byl rFVIIa podán ještě před rozhodnutím o provedení hysterektomie, došlo k zástavě krvácení a hysterektomii nebylo nutno provést. Lze tedy usuzovat, že kdyby byl tento přístup zvolen i u pacientek, kterým byla hysterektomie provedena před podáním rFVIIa, byl by počet pacientek se zachovanou dělohou ještě vyšší.

V rámci registru zaměřeného na podávání rFVIIa v nehemofilických indikacích v České republice jsme identifikovali skupinu, která má z použití rFVIIa nejvyšší benefit, měříme-li tento přínos mortalitou spojenou se život ohrožujícím krvácením. Z 558 pacientů dostupných v registru ke dni analýzy měla jednoznačně nejnižší mortalitu (2,5%) právě skupina pacientek s peripartálním krvácením. Průměr mortality u ostatních pacientů zadaných v registru byl 38 %. Jsme si vědomi toho, že nelze přímo srovnávat mortalitu rozdílných stavů vedoucích k ŽOK, přesto se do-

mníváme, že uvedená informace má klinický a snad i etický význam, neboť porod by neměl být stavem, který vede k ohrožení života.

V literatuře se uvádí, že nejčastější příčinou vzniku ŽOK je trauma [36, 37, 38], a to až v 50 %. V souboru pacientů, zadaných v registru UniSeven a léčených pro ŽOK pomocí rFVIIa, bylo trauma nejčastější příčinou krvácení pouze u mužů. U žen bylo nejčastější příčinou právě PPH. Vzhledem k tomu, že selekce pacientů zadávaných do registru nebyla nijak ovlivňována, nepředpokládáme tedy ani zkreslení výsledků v této oblasti a domníváme se, že se jedná o reprezentativní vzorek české populace trpící život ohrožujícím krvácením.

U pacientek s PPH byla nalezena statistická závislost mezi nutností opakování podání rFVIIa a velikostí první dávky. Tam, kde byla dostačující již první (a tedy jediná) dávka, bylo pacientkám aplikováno průměru $110,6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$. Pacientkám léčeným dvěma a více podáními rFVIIa byla podána signifikantně nižší první dávka: průměrně $96,6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($p = 0,048$). Lze tedy soudit, že při podání vyšší iniciální dávky, je efekt léčby rFVIIa lepší a přitom se sníží celková spotřeba rFVIIa. To koresponduje s publikovanými pracemi, kde byl rFVIIa užít pro léčbu hemofilie s inhibitorem [15].

U pacientek s PPH došlo po aplikaci rFVIIa k úpravě sledovaných laboratorních parametrů, snížení velikosti krevních ztrát, množství podaných transfuzí, krevních derivátů a náhradních roztoků. V parametrech úpravy hladiny hemoglobinu, hematokritu, APTTR (aktivovaný parciální tromboplastinový test – poměr) a PTR (protrombinový test – poměr) dosáhly rozdíly hladiny statistické významnosti. Zlepšené laboratorní parametry korelovaly s klinickým stavem, což je podle našeho soudu nepřímým důkazem efektivity poskytnuté hemostatické léčby.

Ve skupině pacientek s PPH nebyly nalezeny žádné trombembolické příhody, které by byly hodnoceny jako vzniklé v souvislosti s léčbou rFVIIa. V souboru ostatních kazuistik ŽOK zadaných v registru se vyskytly tři trombembolické komplikace (0,53 %). Toto číslo nekoresponduje s pracemi Hsia a Hardyho, a které hodnotily 17 proběhlých studií týkajících se podání rFVIIa v nehemofilických indikacích [41, 42]. Avšak ani jedna z těchto studií se netýkala PPH a naopak v souboru pacientek s PPH Alfírevic a Barillariho [6, 7] byly trombembolické komplikace výjimečné.

Jedním z důležitých aspektů naší práce bylo zjistit, zda léčba pomocí rFVIIa umožní zachování dělohy. Na základě výše uvedených dat konstatujeme, že v našem souboru vedla komplexní léčba PPH včetně včasného podání rFVIIa k záchraně života i dělohy

u 74,3 % patientek s ŽOK, u nichž by bez této léčby musela být s vysokou pravděpodobností hysterektomie provedena a u kterých nelze vyloučit, že by byly i po tomto výkonu nadále v ohrožení života.

Více jak polovina z celkového počtu patientek – 41 patientek (53,2 %) – dostala první dávku rFVIIa až během hysterektomie nebo po ní. Domníváme se, že alespoň u části těchto nemocných by bylo zřejmě možno hysterektomii rovněž zabránit, kdyby byl rFVIIa podán zavčas, tedy před operačním výkonem.

Čím později byl lék podán, tím vyšší byla jeho potřeba, a to i přes to, že se hysterektomii již nepodařilo zabránit. I tento fakt jednoznačně vede k úvaze, že pokud má být rFVIIa podán, pak co nejdříve a nejlépe před zvažovanou operací.

Provedli jsme rovněž porovnání skupiny žen s podáním rFVIIa před zvažovanou hysterektomií se skupinou žen s podáním první dávky rFVIIa až během hysterektomie nebo po jejím provedení. Obě skupiny vykazaly stejnou úpravu laboratorních parametrů, stejný pokles ve spotřebě podaných transfuzních přípravků i krevních derivátů. Avšak skupina, které byl rFVIIa podán před zvažovanou operací a hysterektomii poté nebylo nutno provést, měla signifikantně kratší dobu pobytu na JIP a dobu UPV. Tento fakt má jasné vysvětlení v delší době hojení i rekonvalescence u žen po hysterektomii. Skupina, které byl rFVIIa podán před zvažovanou operací, obdržela rovněž méně transfuzí EBR a FFP. Patientky, kterým byla touto léčbou zachráněna děloha, dostaly navíc signifikantně nejnižší celkovou dávku rFVIIa. Časné podání podle našeho názoru tedy vedlo nejen k záchraně dělohy, ale pravděpodobně i k nižšímu počtu transfuzí a nižším celkovým nákladům na léčbu. Pochopitelně pro přesné zhodnocení ekonomických ukazatelů by bylo nutno provést farmakoeconomický rozbor, který však nebyl cílem této práce.

I na základě výše uvedených dat byla v roce 2008 v ČR vydána doporučení týkající se léčby PPH. Podání rFVIIa je zde zvažováno jako možnost zástavy krvácení před případným provedením hysterektomie [43].

Jako další výstup naší práce, potvrzující oprávněnost včasného podání rFVIIa, vidíme možnost získání časové rezervy. Léčbou rFVIIa lze zřejmě docílit (alespoň dočasné) úpravy koagulačních parametrů s následnou stabilizací stavu pacientky a možností jejího transportu do nemocnice vyššího typu a/nebo do příjezdu specialisty a provedení superspecializovaných výkonů. Toto tvrzení však není podloženo konkrétními analýzami našich pacientů. Vychází spíše z empirického pozorování autorů a uživatelů registru UniSeven.

V naší práci jsme se nezabývali příčinou PPH, neboť další členění relativně malého souboru patientek by snížilo výpovědní hodnotu. Tento fakt nepovažujeme za zásadní omezení a věříme, že neovlivnil námi postulované závěry a úvahy.

S ohledem na to, že nemáme přístup k vlastním ani literárním údajům o srovnatelném souboru patientek léčených v ČR bez použití rFVIIa v době po roce 2004,

nemohli jsme provést srovnání s takovou skupinou. V případě, že bychom volili historickou kontrolu z doby před rokem 2004, se lze domnívat, že by byl patrný rozdíl ve standardní léčbě krvácení, a tudíž bychom se vystavili riziku chybných srovnání a závěrů.

Závěr

Za 5 let od roku 2004 do roku 2009 byl rFVIIa podán a zdokumentován v registru UniSeven v České republice u 80 žen z indikace PPH (což v České republice při cca 100 tisících porodech za rok představuje jedno podání na 6 tisíc porodů). Celkem bylo v této době v „off-label“ indikaci podání rFVIIa léčeno pro ŽOK a v registru UniSeven zaznamenáno 558 pacientů.

U 78 (97,5 %) z 80 žen léčených rFVIIa pro PPH bylo dosaženo kontroly krvácení. Pouze 2 pacientky (2,5 %) na následky PPH zemřely.

Vzhledem k tomu, že u žádné z patientek nebyla zaznamenána tromboembolická komplikace hodnocená jako související s léčbou rFVIIa, se podání tohoto preparátu v indikaci PPH v našem souboru jeví jako bezpečné.

U 35 patientek byl preparát podán před zvažovaným provedením hysterektomie. Z nich u 26 (74,3 %) bylo dosaženo kontroly krvácení a nebylo nutno provést hysterektomii.

Časné podání rFVIIa může být pravděpodobně významným faktorem v redukci počtu hysterektomií u peripartálního krvácení. Tam, kde selhaly konvenční postupy, může léčba rFVIIa vést k zástavě krvácení, záchraně dělohy a tím k zachování fertility ženy.

Vzhledem k závažnosti problematiky PPH a s ohledem na výše prezentovaná data byla v České republice v roce 2008 na základě konsenzu oborů anesteziologie a intenzivní medicíny, gynekologie a hematologie vydána závazná klinická doporučení: Diagnostika a léčba akutního peripartálního život ohrožujícího krvácení – doporučený postup [43].

V tomto materiálu je kladen velký důraz na snahu o zachování fertility ženy za využití dříve méně obvyklých gynekologických, cévně-chirurgických a intervenčně radiologických technik [3] a v léčbě je doporučeno zvážit i podání rFVIIa.

Literatura

1. **Zhang, W., Alexander, S., Bouvier-Colle MacFarlane, A., MOMS-B Group** Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogate marker of severe maternal morbidity in a European population-based study: the MOMS-B survey. *BJOG*, 2005, 112, p. 89–96.
2. **Khan, K. S., Wojdyla, D., Say, L., Gulmezoglu, A. M., Van Look, P. F.** WHO analysis of maternal death; a systematic review. *Lancet*, 2006, 367, p. 1066–1074.
3. Rodička a novorozenec 2008, 2007. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR.
4. **Feyereisl, J.** Závažné postpartální hemoragie a doporučený postup k léčbě. *Česká gynekologie*, 2008, 73, 6, p. 375–376.

5. **Binder, T.** Šokové stavy v porodnictví, *Moderní porodnictví*. Grada Publishing, a.s.: Praha 2008, p. 303–304.
6. **Alfirevic, Z., Elbourne, D., Pavord, S., Bolte, A., Van Geijn, H., Mercier, F. et al.** Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage. The northern european registry 2000–2004. *Obst. Gynecol.*, 2007, 110, p. 1270–1278.
7. **Barillari, G., Frigo, M., Casarotto, M., Farnia, A., Masse, B., Wetzel, R., Biachin, A., Rabi, A., Malacarne, P., Pasca, S., Bigotto, E.** Use of recombinant activated factor VII in severe post-partum haemorrhage: Data from Italian Registry A multicentric observational retrospective study. *Trombosis Research*, 2009, 6, p. 41–47.
8. **Roztočil, A.** *Nepravidelnosti III. doby porodní; Moderní porodnictví*. Grada Publishing, a.s. : Praha 2008, p. 298–301, 307–309.
9. **Franchini, M. et al.** A Critical Review on the Use of Recombinant Factor VIIa in Life-Threatening Obstetric Postpartum Hemorrhage. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2008, 34, p. 104–112.
10. **Duffy, M. R.** Guidelines for use of recombinant factor VIIa in life-threatening post-partum haemorrhage. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 2007, 16, p. 299–300.
11. **Hedner, U. et al.** Successful use of recombinant factor VIIa in patient with severe haemophilia A during synovectomy. *Lancet*, 1988, 2, p. 1193.
12. **Ingerslev, J., Freidman, D., Gastineau, D. et al.** Major surgery in haemophilic patients with inhibitors using recombinant factor VIIa. *Haemostasis*, 1996, 26, Suppl. 1, p. 118–123.
13. **Monroe, D. M., Hoffman, M., Olivier, J. A., Roberts, H. R.** Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br. J. Haematol.*, 1997, 99, p. 642–647.
14. **Hedner, U.** Mechanism of action, development and clinical experience of recombinant FVIIa. *Journal of Biotechnology*, 2006, 124, p. 747–757.
15. **Kjalke, M. et al.** High-dose factor VIIa increases initial thrombin generation and mediates faster platelet activation in thrombocytopenia-like conditions in a cell-based model system. *Br. J. Haematol.*, 2001, 114, p. 114–120.
16. **Galán, A. M., Tonda, R., Pino, M., Reverter, J. C., Ordinas, A., Escolar, G.** Increased local procoagulant action: a mechanism contributing to the favorable hemostatic effect of recombinant FVIIa in PLT disorders. *Transfusion*, 2006, 43, p. 885–891.
17. **Salaj, P., Brabec, P., Penka, M., Pohreichova, V., Smejkal, P., Cetkovsky, P., Dusek, L., Hedner, U.** Effect of rFVIIa dose and time to treatment on patients with haemophilia and inhibitors: Analysis of HemoRec registry data from the Czech Republic. *Haemophilia*, 2009, 15, p. 725–729.
18. **Blatný, J., Kohlerova, S., Zapletal, O., Fiamoli, V., Penka, M., Smith, O.** Prophylaxis with recombinant factor VIIa for the management of bleeding episodes during immune tolerance treatment in a boy with severe haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia*, 2008, 14, 5, p. 1140–1142.
19. **Kenet, G., Walden, R., Eldad, A., Martinowitz, U.** Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet*, 1999, 354, 9193, p. 1879.
20. **Martinowitz, U., Kenet, G., Lubetski, A., Luboshitz, J., Segal, E.** Possible role of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in the control of hemorrhage associated with massive trauma. *Can. J. Anaesth.*, 2002, 49, p. 15–20.
21. **Bowman, L. J. et al.** Use of Recombinant Activated Factor VII Concentrate to Control Postoperative Hemorrhage in Complex Cardiovascular Surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2008, 85, p. 1669–1677.
22. **Mayer, S. A., Brun, N. C., Begtrup, K. et al.** Recombinant activated factor VII intracerebral hemorrhage trial investigators: recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, p. 777–785.
23. **Johansson, P. I., Eriksen, K., Nielsen, S. L., Rojkaer, R., Alsbjorn, B.** Recombinant FVIIa decreases perioperative blood transfusion requirement in burn patients undergoing excision and skin grafting – results of a single centre pilot study. *Burns*, 2007, 33, p. 435–440.
24. **Lodge, J. P., Jonas, S., Jones, R. M. et al.** Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2005, 11, p. 973–979.
25. **Dutton, R. P. et al.** Factor VIIa for Correction of Traumatic Coagulopathy. *J. Trauma*, 2004, 57, 4, 709–719.
26. **Ahonen, J., Jokela, R.** Recombinant factor VIIa for life-threatening post-partum haemorrhage. *Br. J. Anaesth.*, 2005, 94, p. 592–595.
27. **Hosain, N. et al.** Use of recombinant activated factor VII for massive postpartum hemorrhage. *Acta Obstetrica et Gynecologica*, 2007, 86, p. 1200–1206.
28. **Segal, S. et al.** The use of recombinant factor VIIa in severe postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004, 83, p. 771–772.
29. **Haynes, J., Laffan, M., Platt, F.** Use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. *Int. J. Obstet. Anesth.*, 2007, 16, p. 40–49.
30. **Sobieszczyk, S., Breborowicz, G. H., Platicanov, V., Tanchev, S., Kessler, C. M.** Recombinant factor VIIa in the management of postpartum bleeds; an audit of clinical use. *Acta Obstetrica et Gynecologica*, 2006, 85, p. 1239–1247.
31. **Holub, Z., Feyereisl, J., Kabelik, L., Rittstein, T.** Successful treatment of severe post-partum bleeding after caesarean section using recombinant activated factor VII. *Česká gynekologie*, 2005, 70, p. 144–148.
32. **Mannová, J., Petrenko, M., Seidlová, D., Ondrášková, H., Mokrá, M., Zimová, I.** Aktivovaný rekombinantní faktor VII u závažného poporodního krvácení: kazuistiky. *Prakt. Gyn.*, 14, 2007, 4, p. 171–176.
33. **Nadkarni, P. M., Brandt, C., Frawley, S., Sayward, F. G., Einbinder, R., Zelterman, D., Schacter, L., Miller, P. L.** Managing attribute – value clinical trials data using the ACT/DB client-server database system. *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, 1998, 5, 2, p. 139–151.
34. **Nadkarni, P. M., Brandt, C. M., Marengo, L.** WebEAV: automatic metadata-driven generation of web interfaces to entity-attribute-value databases. *J Am Med Inform Assoc.*, 2000, 7, 4, p. 343–356.
35. **Nadkarni, P. M., Marengo, L.** Easing the transition between attribute-value databases and conventional databases for scientific data. *Proc AMIA Symp.*, 2001, p. 483–487.
36. **Mayo, A., Martinowitz, U., Kluger, Y.** Coagulopathy in the Critically Injured Patient. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, 2006, p. 232–243.
37. **Chiara, O., Cimbanassi, S., Vesconi, S.** Critical Bleeding in Blunt Trauma Patients *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, 2006, p. 244–254.
38. **Rossaint, R., Spahn, D. R.** Trauma: Bleeding, Coagulopathy and Blood Component Transfusion. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, 2006, p. 255–264.
39. **Vincent, J. L., Rossaint, R. B., Ozier, Y. Z. D. D., Spahn, D. R.** Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding – a European perspective. *Critical care*, 2006, 10, 4, p. 120.
40. **Blatný, J., Cvachovec, K., Černý, V., Kasal, E., Penka, M., Salaj, P., Višňa, P.** Zásady podpory koagulace u život ohrožujícího a neztížitelného krvácení – konsensuální stanovisko. *Anest. intenziv. Med.*, 2006, 6.
41. **Hsia, C. C., Chin-Yee, I. H., McAlister, V. C.** Use of recombinant activated factor VII in patients without hemophilia. A meta-analysis of randomized control trials. *Ann. Surg.*, 2008, 248, p. 61–68.

42. **Hardy, J.-F., Belisle, S., Van der Linden, P.** Efficacy and Safety of Recombinant Activated factor VII to Control Bleeding in Nonhemophiliac Patients: A Review of 17 Randomized Controlled. *Trials Annals of Thoracic Surgery*, 2008, 86, p. 1038–1048.
43. **Binder, T., Cvachovec, K., Černý, V., Dulíček, P., Feyereisl, J., Kvasnička, J., Měchurová, A., Penka, M., Roztočil, A., Salaj, P., Seidlová, D., Ševčík, P., Valenta, J.** Diagnostika a léčba akutního peripartálního život ohrožujícího krvácení – doporučený postup. *Česká gynekologie*, 2008, 73, 6, p. 377–379.

Práce byla podpořena neomezeným edukačním gran-

tem společnosti NovoNordisk Česká republika, s. r. o., spojeným s podporou registru UniSeven. Nositelem grantu je Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně.

Došlo dne 17. 3. 2010.

Přijato dne 6. 7. 2010.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Dagmar Seidlová

ARO Fakultní nemocnice Brno, PRM

Obilní trh 11

602 00 Brno 2

e-mail: dagmarseidl@email.cz, dseidlova@fnbrno.cz

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Generální partner:



Schering-Plough, s.r.o., součást Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A.



Cheirón®
... dýcháme za Vás.



Abbott
A Promise for Life

B|BRAUN
SHARING EXPERTISE

Hlavní partneři:

BIOMEDICA ČS



GlaxoSmithKline



COVIDIEN

positive results for life™

Partner:



Edwards Lifesciences



FRESENIUS KABI

Teleflex
MEDICAL

MEDATA
VÁS PARTNER V PÉČI O ZDRAVÍ

novo nordisk®



www.csarim.cz