

Nýtt blóðstorkumyndandi lyf við óstöðvandi blæðingum?

Eðlileg blóðstorkun er sjálfsvörn blóðrásarinnar sem sér til þess að blóðið renni um æðar líkamans en ekki út úr þeim. Eðlileg blóðstorkun hefst þegar náttúrulegur storkuþáttur VIIa (sem berst með blóðinu) tengist vefjaþætti (tissue factor, áður kallað thromboplastin) í særðum æðavegg. Samtímis loða blóðflögur við von Willebrand prótein í sárinu. VIIa/vefjaþáttar-komplexinn veldur myndun þrombíns sem breytir meðal annars fibrínógeni í fibrín og espar blóðflögur þannig að þær kekkjast saman. Storkuþættir tengjast samtímis yfirborði kekkjaðra blóðflagna í sárum. Blóðstorkunin verður því aðeins í sárinu en ekki í ósködduðum hlutum æðakerfisins. Að auki er hinn ósári hluti æðakerfisins varinn af náttúrulegum blóðþynningar- og storkuleysandi efnum gegn blóðstorkun.

Blæðingar sem eru óstöðvandi með skurðtækni og blóðhlutagjöfum, geta stafað af áverkum, skurðaðgerðum og/eða af meðfæddum eða áunnum blóðstorkumeinum. Flest dauðsföll vegna slysa stafa af því að sjúklingi blæðir út, en minni blæðingar geta einnig valdið miklum skaða eða dauða, til dæmis ef blæðir inn í höfuðkúpu, heilavef eða gollurshús. Dæmi um storkumein sem valda blæðingahneigð eru blóðflagnafækkun, dreyrásýki (A og B), ofskömmtun warfaríns, önnur blóðþynningarlyf, og mikil blóðgjöf („massive transfusion“). Oft tvinnast vandamálin saman, til dæmis áverki og áunnið storkumein hjá sama sjúklingi.

Sé blæðing metin alvarleg og/eða ef gefnar eru fjölmargar blóðeiningar skal alltaf meta virkni blóðstorkunar með endurteknum mælingum á blóðflögufjölda, APTT, PT, fibrínógeni og FDP (D-dimer eða sambærilegum prófum) og fleiri mælingum eftir ástæðum. Þessi próf á að vera hægt að gera fyrirvara-laust allan sólarhringinn á stórum bráðasjúkrahúsum. Sé storkumein til staðar er mikilvægt að leita strax ráða þeirra lækna sem fást við að túlka niðurstöður storkuprófa og geta veitt sérhæfða ráðgjöf um meðferð og frekari rannsóknir.

Læknar hafa lengi reynt að bæta blóðstorkun („hemostasis“) með gjöf blóðvatns, blóðflagna, frostbotnfalls eða fibrínógens, tranexam síru, aprótíníns, desmopressins eða próþrombín komplex þykkis, allt eftir ábendingum og niðurstöðum rannsókna (1). Þessari meðferð ber nánast undantekningalaust að beita í samræmi við niðurstöður mælinga.

Nú fæst nýtt lyf sem bætir blóðstorkun í sárum en með afar litlum aukaverkunum. Þetta er erfðafræðilega framleiddur espaður storkuþáttur VII (activated

coagulation factor VII = VIIa, NovoSeven®). Lyfið getur minnkað blæðingar og það hefur bjargað mannlífum en það er afar dýrt. NovoSeven í lyfjafræðilegum skömmtum (50 nM sem er 100 föld lífeðlisfræðileg þéttni) hefur þá sérstöðu sem lyf að það hefur enga virkni fyrir en það hefur bundist annars vegar við vefjaþátt sem er til staðar í sárum eða hins vegar á yfirborð espaðra blóðflagna sem eru einnig fyrst og fremst í sárum. NovoSeven espar storkuþátt X í Xa, óháð storkuþáttum VII, VIII og IX á yfirborði espaðra blóðflagna (2). Lyfið hefur því fyrst og fremst virkni þar sem þörfin er fyrir hendi, það er í sárum.

NovoSeven var markaðssett 1988 sem nýr valkostur við meðhöndlun dreyrásjúkra sem hafa mót efni gegn storkuþætti VIII eða IX. Framan af ein-skorðaðist notkun lyfsins við liðblæðingar og skurðaðgerðir hjá þessum sjúklingum (3, 4). Hefðbundin storkuþáttarþykkni duga þessum sjúklingum yfirleitt illa því mótefni eyða hinum gefna storkuþætti jafnóðum. Upp úr miðjum síðasta áratug tóku að birtast sjúkratilfelli um árangursríka notkun NovoSeven við alvarlegum blæðingum vegna annarra storkumeina en dreyrásýki og í framhaldi af því við lífshættulegum blæðingum án storkumeina þar sem önnur ráð höfðu brugðist (5). Sem dæmi um fyrstu tilfelli má nefna leiðréttingu á próþrombín tíma (INR) í lifrabílu og vegna warfaríns, bættan hemostasa í mótefnatengdri blóðflagnafækkun (ITP), í Bernard-Soulier sjúkdómi, í Glanzmann's blóðflagnaleti og í svæsinni blóðflagnafækkun í bráðahvítblæði sem svaraði ekki blóðflögugjöf. Nú birtast sífellt fleiri sjúkratilfelli um notkun lyfsins í tengslum við slys, við blæðingar í hjartaskurðaðgerðum, blæðingar frá efri hluta meltingarvegs, blæðingar eftir fæðingar og í tengslum við heilaáverka. Í mörgum sjúkratilfellanna lýsa höfundar sláandi lífsbjargandi virkni lyfsins „ólkri nokkru sem þeir hafa séð áður“.

Aðeins tvær litlar samanburðarrannsóknir á áhrifum NovoSeven hafa birst enn sem komið er, en í báðum var lyfið gefið í fyrirbyggjandi skyni fyrir skurðaðgerðir og mælt var blóðtap miðað við samanburðarhóp. Í lítilli forrannsókn Hendriks og félaga á notkun NovoSeven í lifrarskiptaaðgerðum kom fram verulega minnkuð blóðhlutaþörf (bæði rauðkornaþykkis og blóðvatns) hjá meðhöndluðum miðað við hjá samanburðarhóp (6). Friedrich og félagar (7) gerðu tvíblinda rannsókn á blæðingum í tengslum við brottnáam blöðruhálskirtils („retropubic prostatectomy“) þar sem þeir gáfu 24 sjúklingum lágan skammt



Páll Torfi Öundurson

Höfundur er yfirlæknir blóðmeinafræðideildar og storkumeinamiðstöðvar Landspítala og dósent í blóðsjúkdómum við læknaeild Háskóla Íslands.
pallr@landspitali.is

(20-40 mg) af NovoSeven í fyrirbyggjandi skyni og 12 sjúklingum lyfleysu. Blóðtap minnkaði marktækt sem og blóðhlytagjöf sem fór úr 60% í lyfleysu hóp niður í 0% eftir 40 mg skammt af NovoSeven. Engar alvarlegar aukaverkanir komu fram í þessum rannsóknum. Þótt þessar rannsóknir gefi vissulega fyrirheit er þörf frekari og stærri rannsókna áður en ráðlagt verður að nota NovoSeven í fyrirbyggjandi skyni fyrir skurðaðgerðir hjá einstaklingum sem ekki hafa blóðstorkumein.

Samkvæmt upplýsingum framleiðenda eru alvarlegar aukaverkanir tengdar gjöf NovoSeven mjög sjaldgæfar (<1%). Þannig hefur afar sjaldan (<1% skráðra tilfella) verið lýst blóðsegamyndun við notkun lyfsins og þá yfirleitt hjá eldri sjúklingum með þekktu æðakölkun eða sykursýki. Afar áhugavert er að lyfið hefur verið gefið sjúklingum með blóðstorkusótt („D.I.C.“) án versunar.

Á Landspítala gilda strangar reglur um notkun NovoSeven vegna mikils kostnaðar og þeirrar staðreyndar að ábendingar eru enn óljósar. Engu að síður hefur NovoSeven verið notað í völdum tilfellum þótt ekki hafi verið um dreyrasýki að ræða en áunnin storkumein eru alltaf leiðrétt samhliða samkvæmt mælingum. Dæmi um árangursríka viðbótarmeðferð með NovoSeven á Landspítala eru meðal annars hjá sjúklingi með blóðflagnafækkun í bráðahvítblæði og þar af leiðandi blæðingar inn á heilahimnur og í lungu, hjá sjúklingum með afbrigðilegar blæðingar við opnar hjartaaðgerðir, hjá sjúklingi með óstöðvandi blæðingu eftir umferðarslys og hjá sjúklingi með svæsna lungnablæðingu í tengslum við blóðstorkusótt eftir nærdrukkun og kólnun.

Byggt á reynslu birtra sjúkratilfella er nú unnið austanhafs og vestan að samanburðarrannsóknum á notkun NovoSeven við blóðflagnafækkun í beinmergsflutningum, við blæðingar frá efri hluta meltíngarvegs, fyrirbyggjandi í lifrarskiptaaðgerðum, og við heilablæðingum. Það er hins vegar ekki siðferðilega réttlætlanlegt að gera samanburðarrannsóknir á

notkun NovoSeven hjá sjúklingum sem eru í stórfelldri lífshættu vegna blæðingar, til dæmis eftir slys, enda hafa dönsk heilbrigðisyfirvöld á þessu ári vakið athygli á þessum meðferðarkosti fyrir sjúklinga sem að mati lækna eru við það að blæða út (8). Taka ber fram að NovoSeven er viðbót sem kemur ekki í stað hefðbundinnar meðferðar eins og fibrínógens, blóðvatns eða blóðflögugjafar.

Niðurstaða

Í dreyrasýki og í ákveðnum storkumeinum er enginn vafi um notagildi NovoSeven. Að auki ætti ætíð að íhuga notkun lyfsins ef talið er að sjúklingi sé að blæða út þrátt fyrir fulla meðferð en skilyrði er að batamöguleikar séu að öðru leyti taldir vera sæmilegir.

Heimildir

1. Mannucci PM. Drug therapy. Hemostatic drugs. *N Eng J Med* 1998; 339: 245-53.
2. Hoffman M, Monroe DM, Roberts HR. Activated factor VII activates factors IX and X on the surface of activated platelets: thoughts on the mechanism of action of high-dose activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: S61-65.
3. Key NS, Aledort LM, Beardsly D, Cooper HA, Davignon, Ewenstein BM, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (NovoSeven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998; 80: 912-8.
4. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80: 773-8.
5. Erhardtsen E. To general haemostasis – the evidence-based route. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 47-5.
6. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT, Klompaker IJ, Porte RJ, de Kam PJ, et al. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Transplantation* 2001; 71: 402-5.
7. Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, Geerdink MG, Keller T, Kruth KH, et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 201-5.
8. www.daceahta.dk Danish National Board of Health – Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment. Health Technology Alert. April 2003; 2 (1). NovoSeven for massive, uncontrollable, life-threatening haemorrhage in non-haemophiliacs.