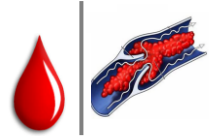




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

Επιστημονική Υπεύθυνη: Ομότιμη Καθηγήτρια Ωρ. Σ. Τραυλού

Διπλωματική Εργασία

«ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟΥ
ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ VII (rFVIIa) ΣΤΟ
ΤΡΑΥΜΑ»

ΟΝΟΜΑ : ΣΟΛΑΚΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ : ΠΟΛΙΤΟΥ ΜΑΡΙΑΝΝΑ

Ακαδημαϊκό Έτος : 2013-2014

Περιεχόμενα

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ	4
Η πρωτογενής αιμόσταση.....	4
Η δευτερογενής αιμόσταση	6
Μηχανισμός ινωδόλυσης	10
2 NOVOSEVEN.....	12
Ενδείξεις.....	12
Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση	14
Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.....	15
Ανεπιθύμητες ενέργειες	15
Υπερδοσολογία	16
3 ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΑ Α και Β.....	17
Νόσος Von Willebrand	19
4 ΕΠΙΚΤΗΤΟΙ ΑΝΑΣΤΑΛΤΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ – Bethesda Units	21
5 ΘΡΟΜΒΑΣΘΕΝΕΙΑ GLANZMANN.....	23
6 ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ NOVOSEVEN ΣΤΗΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ.....	24
7 ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ NOVOSEVEN ΣΤΟ ΤΡΑΥΜΑ	30
8 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	77
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	80

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Η Διαδικασία δημιουργίας του θρόμβου.....	6
Εικόνα 2: Η οδός της πρωτεΐνης C.....	10
Εικόνα 3: NovoSeven.....	12
Εικόνα 4: Η δράση του rFVIIa.....	17
Εικόνα 5: Παράγοντας Von Willebrand	19
Εικόνα 6: "Η τριάδα του θανάτου"	44
Εικόνα 7: Μηχανισμός δράσης του rFVIIa.....	47

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1: Το κλασσικό μοντέλο του «καταρράκτη» της πήξης μέσω δύο διαφορετικών οδών της εξωγενούς (extrinsic pathway) με ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα και της ενδογενούς οδού (intrinsic pathway) με ενεργοποίηση του συστήματος επαφής.....	7
Σχήμα 2: Ρύθμιση του ινωδολυτικού μηχανισμού	11
Σχήμα 3: Συχνότητα χορήγησης rFVIIa στα PAH και RBWH	33
Σχήμα 4: Παθοφυσιολογία της μετατραυματικής αιμορραγίας	36
Σχήμα 5: Μεταγγιζόμενες μονάδες τις πρώτες 24 ώρες και καθόλη τη διάρκεια νοσηλείας.....	38
Σχήμα 6: Μείζονα αποτελέσματα για την ασφάλεια	41
Σχήμα 7: Ανεξάρτητοι δείκτες πρόβλεψης 24ωρης και ενδονοσοκομειακής επιβίωσης.....	43
Σχήμα 8: Αποτελέσματα.....	46
Σχήμα 9: Μέσος όρος και διάμεσος των μονάδων συμπτωνωμένων ερυθρών πριν και μετά την αρχική δόση rFVIIa.....	50
Σχήμα 10: Κλινικά αποτελέσματα στις 30 ημέρες	51
Σχήμα 11: Κριτήρια για την χορήγηση rFVIIa.....	53
Σχήμα 12: Κλινικά αποτελέσματα στις δύο ομάδες ανάλογα με το PT	55
Σχήμα 13: Χρόνος επιστροφής INR στα φυσιολογικά επίπεδα	57
Σχήμα 14: Σύγκριση μέσων τιμών των μεταγγίσεων με την χρήση του συστήματος Wilcoxon's Rank Sum Test.....	58
Σχήμα 15: Οι ανάγκες μεταγγίσεων μονάδων συμπτωνωμένων ερυθρών τις πρώτες 48 ώρες από έναρξη της θεραπείας.	59
Σχήμα 16: Ο μέσος όρος των μεταγγίσεων μονάδων συμπτωνωμένων ερυθρών, φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, αιμοπεταλίων και της απώλειας αίματος στους 28 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν πριν και μετά την χορήγηση rFVIIa.....	61
Σχήμα 17: Σύνοψη των μέσων απαιτήσεων για μεταγγίσεις κατά την χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με την χορήγηση rFVIIa	63
Σχήμα 18: Κλινικά αποτελέσματα.....	65
Σχήμα 19: Η διαδικασία επιλογής της κατάλληλης για την έρευνα βιβλιογραφίας	69
Σχήμα 20 : Συνολικές χρεώσεις και κόστος για το σύνολο των ασθενών.....	73
Σχήμα 21 : Χαρακτηριστικά της θεραπείας σε σχέση με τους ασθενείς.....	75
Σχήμα 22: Διάγραμμα του πιθανού ρόλου του rFVIIa στη θεραπεία την αιμορραγίας μετά τον τοκετό.	79

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

Η αιμόσταση αποτελεί φυσιολογικό αμυντικό μηχανισμό του οργανισμού, που σκοπό έχει να εμποδίσει την απώλεια αίματος μετά από τραυματισμό αγγείου, χωρίς να προκληθεί σοβαρή και μόνιμη διαταραχή στη βατότητα του τελευταίου. Περιλαμβάνει ένα σύνολο πολύπλοκων βιοχημικών μηχανισμών και μηχανισμών αλληλεπίδρασης μεταξύ κυττάρων του αίματος και ενδοθηλίου του αγγείου. Στη διαδικασία της αιμόστασης συμμετέχουν ταυτόχρονα και σε απόλυτη αρμονία το ενδοθήλιο του αγγείου, τα αιμοπετάλια και οι παράγοντες της πήξης. Η ισορροπία αυτή διασφαλίζεται με μια αλυσίδα ρυθμιστικών μηχανισμών που εξασφαλίζουν την ομαλή ροή του αίματος στο αγγείο.

Σύμφωνα με τη θεωρία του Virchow, η παθογένεια της θρόμβωσης οφείλεται σε διαταραχή της ροής του αίματος ή σε βλάβη στο ενδοθήλιο ή σε υπερπηκτικότητα.

Η αιμόσταση διακρίνεται σε τρία στάδια, την πρωτογενή αιμόσταση, που περιλαμβάνει τα φαινόμενα από τη χρονική στιγμή της βλάβης του αγγείου μέχρι και την δημιουργία ενός πρωτογενούς αιμοπεταλιακού θρόμβου (λευκού θρόμβου), τη δευτερογενή αιμόσταση, που περιλαμβάνει την δημιουργία ενός πλέγματος ινώδους που σταθεροποιεί τον θρόμβο (σε αυτή τη διαδικασία συμμετέχουν οι παράγοντες πήξης, αναστολείς και κύτταρα) και την ινωδόλυση, την διαδικασία που αποτρέπει την υπερβολική αύξηση του θρόμβου και μεσολαβεί στη διάλυσή του.

Η πρωτογενής αιμόσταση

Ο αγγειακός μηχανισμός

Τα άθικτα ενδοθηλιακά κύτταρα προστατεύουν το τοίχωμα των αγγείων από την ενεργοποίηση της αιμόστασης. Έτσι το άθικτο ενδοθήλιο ευοδώνει την αγγειοδιαστολή, αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (ΑΜΠ) και των λευκών αιμοσφαιρίων και προλαμβάνει τη θρόμβωση.

Ο τραυματισμός ενός αγγείου προκαλεί την άμεση συστολή του, η οποία περιορίζει αφενός την απώλεια του αίματος και αφετέρου επιταχύνει την έναρξη της αιμοστατικής

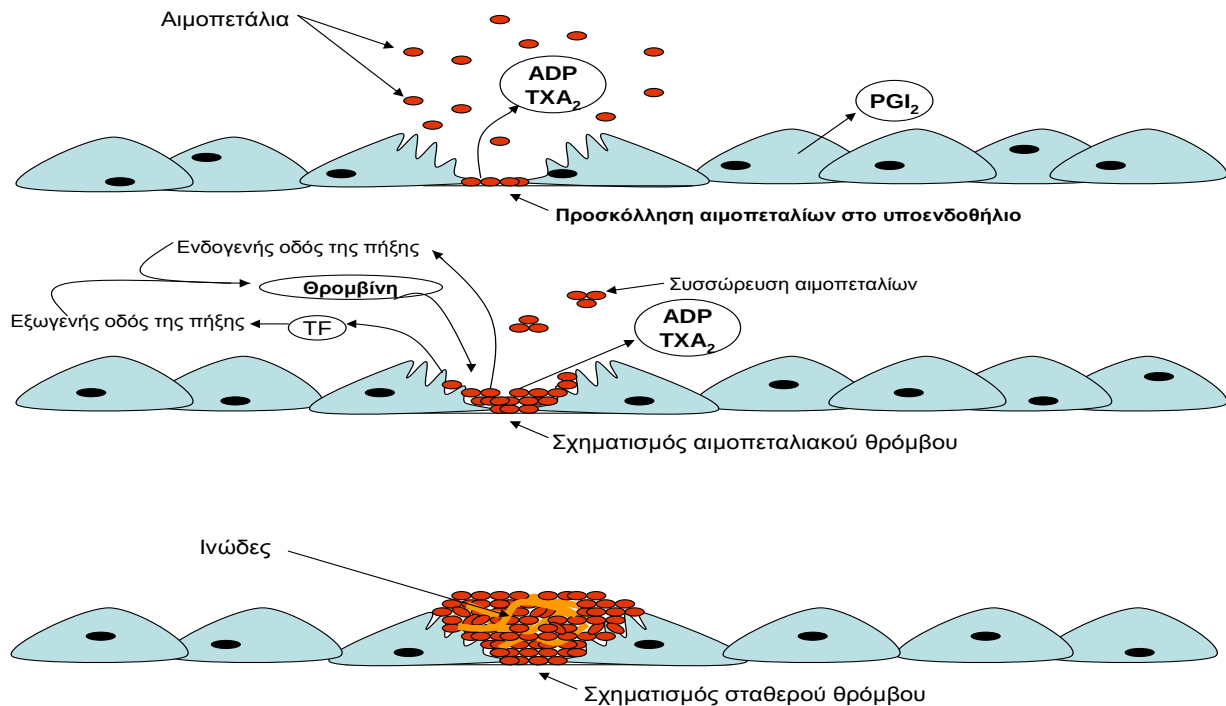
διαδικασίας, η οποία ξεκινάει με την έκθεση του υπενδοθηλίου. Το υπενδοθήλιο είναι πλούσιο σε μόρια κυτταρικής προσκόλλησης (όπως φιβρονεκτίνη, vWF, κλπ) και προάγει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και την δημιουργία του πρωτογενούς αιμοπεταλιακού θρόμβου.

Ο αγγειακός μηχανισμός κινητοποιείται από την δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στο μυϊκό ιστό των αγγείων, με τη διαμεσολάβηση διαβιβαστών όπως η σεροτονίνη, η επινεφρίνη και η νοραδρεναλίνη. Οι κυριότερες ουσίες που συντίθενται και εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και ρυθμίζουν την αιμόσταση είναι το κολλαγόνο, ο αναστολέας της εξωγενούς οδού της πήξης (extrinsic pathway inhibitor EPI), ο EDRF (endothelium derived releasing factor) ή οξείδιο του αζώτου (nitrous oxide, NO), η προστακυκλίνη I₂(PGI₂), οι μιμητές της ηπαρίνης (heparin sulfates), η θρομβομοντουλίνη (thrombomodulin), ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (t-PA), ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI), ο παράγοντας Von Willebrand (vWF).

Τα αιμοπετάλια

Η διαδικασία της πρωτογενούς αιμόστασης περιλαμβάνει αρχικά την προσκόλληση των ΑΜΠ με το υπενδοθήλιο (adhesion), διαδικασία που επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση ενός μορίου που παίζει το ρόλο της γέφυρας, του παράγοντα Von Willebrand. Το μόριο αυτό συνδέεται με το κολλαγόνο του υπενδοθηλίου και στη συνέχεια με τον υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης Ib (GPIb) που βρίσκεται στην επιφάνεια των ΑΜΠ. Ακολουθεί η ενεργοποίηση των ΑΜΠ που είναι υπεύθυνη για την αλλαγή του σχήματος τους και την απελευθέρωση των εγκλείστων τους (αντίδραση απελευθέρωσης- release reaction). Τα εγκλείστα αυτά περιέχουν ενεργοποιητές της συσσώρευσης, όπως vWF, FV, FXIII, ινωδογόνο (FI), αναστολέα της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI) που εκκρίνονται από τα α-κοκκία και ADP, ιόντα ασβεστίου και σεροτονίνη που απελευθερώνονται από τα πυκνά σωμάτια. Παράλληλα, στο κυτταρόπλασμα ενισχύεται η μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε A₂ θρομβοξάνη (TxA₂) που επιτείνει την αγγειοσυστολή. Η έκκριση του ADP και της TxA₂ προκαλεί την ενεργοποίηση και άλλων ΑΜΠ και ενισχύει την διαδικασία της συσσώρευσης (aggregation). Τα ενεργοποιημένα ΑΜΠ ενώνονται μεταξύ τους μέσω μορίων όπως το ινωδογόνο, η φιβρονεκτίνη και η βιτρονεκτίνη. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες είναι η γλυκοπρωτεΐνη GPIIb/IIIa και η γλυκοπρωτεΐνη GPIb των ΑΜΠ που συνδέονται με το ινωδογόνο και τον vWF αντίστοιχα. Τα μόρια αυτά που

παίζουν το ρόλο της γέφυρας συμμετέχουν στη δημιουργία ενός πρωτογενούς αιμοστατικού θρόμβου. Ο θρόμβος αυτός ονομάζεται και «λευκός θρόμβος» γιατί στο



Εικόνα 1: Η Διαδικασία δημιουργίας του θρόμβου

εσωτερικό του δεν «παγιδεύονται» ερυθρά αιμοσφαίρια.

Η δευτερογενής αιμόσταση

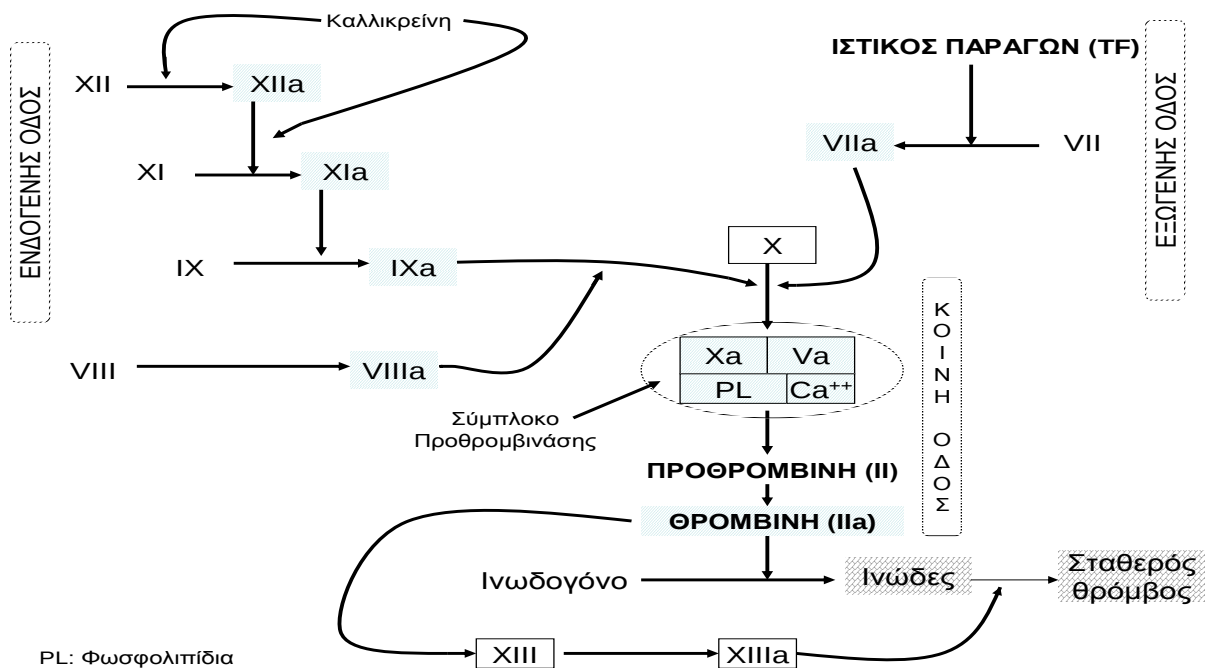
Ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης

Την αρχική συσσώρευση αιμοπεταλίων στο σημείο της αγγειακής βλάβης και την παραγωγή του αιμοπεταλιακού θρόμβου, ακολουθεί η πήξη του αίματος, η οποία επιτελείται με ένα σύνολο αλληλοδιάδοχων ενεργοποιήσεων παραγόντων πήξης. Οι παράγοντες πήξης είναι ειδικές, ανενεργές αρχικά, πρωτεΐνες του πλάσματος, που με το σχηματισμό ενζυμικών συμπλεγμάτων οδηγούν στην παραγωγή θρομβίνης και ινικής, σε επαφή με τον αρχικό αιμοπεταλιακό θρόμβο. Η ενεργοποίηση των ανενεργών παραγόντων του πλάσματος σε ενεργά ένζυμα (πρωτεάσες σερίνης) επιτυγχάνεται με πρωτεόλυση, απόσπαση δηλαδή ενός τμήματος του μορίου τους από μια άλλη ήδη ενεργοποιημένη πρωτεΐνη που δρα ενζυμικά. Η διάσπαση επιτελείται όταν η ανενεργός πρωτεΐνη έρθει σε επαφή με αρνητικά φορτισμένες φωσφολιπιδικές μεμβράνες, που προσφέρονται από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ή ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι συγχρονισμένες αυτές

αντιδράσεις σχηματίζουν τον λεγόμενο «καταρράκτη» της πήξης, αλληλοδιαδόχες και επιταχυνόμενες δηλαδή αντιδράσεις που καταλήγουν στην μετατροπή του ινωδογόνου, μιας διαλυτής πρωτεΐνης, σε ένα αδιάλυτο και στερεό δίκτυο ινικής που σταθεροποιεί τον αρχικό αιμοπεταλιακό θρόμβο. Οι καταλυτικές αυτές αντιδράσεις αλληλορυθμίζονται με μηχανισμούς θετικής ή αρνητικής ανάδρασης.

Οι κυτταρικές μεμβράνες σε ηρεμία εκφράζουν μη θρομβογόνα, ουδέτερα φωσφολιπίδια, που δε συνδέουν παράγοντες πήξης. Με την ενεργοποίηση όμως, αιμοπετάλια, μονοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα αποκτούν προπηκτική επιφάνεια, καθώς τα ανιονικά φωσφολιπίδια, φωσφατιδυλσερίνη και φωσφατιλδεθανολαμίνη της έσω στιβάδας μετατίθενται στην έξω στιβάδα της κυτταρικής μεμβράνης. Η πήξη ενεργοποιείται και επιταχύνεται από την επαφή των πρωτεϊνών της πήξης σε τέτοιες κυτταρικές επιφάνειες, οι οποίες αυξάνουν την καταλυτική δράση των πρωτεασών.

Οι δύο πολύ συναφείς οδοί ενεργοποίησης της πήξης αναφέρονται ως ενδογενής και εξωγενής οδός της πήξης. In vitro η παραγωγή θρομβίνης και ο σχηματισμός ινικής προωθούνται πράγματι με δύο ξεχωριστές διαδικασίες, την ενδογενή οδό, που απαιτεί αποκλειστικά παράγοντες του αίματος και την εξωγενή, που απαιτεί πλασματικούς παράγοντες μαζί με έναν ενεργοποιητή, τον ιστικό παράγοντα που δεν περιέχεται στο αίμα.



Σχήμα 1: Το κλασικό μοντέλο του «καταρράκτη» της πήξης μέσω δύο διαφορετικών οδών της εξωγενούς (extrinsic pathway) με ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα και της ενδογενούς οδού (intrinsic pathway) με ενεργοποίηση του συστήματος επαφής.

Η ενδογενής οδός της πήξης ξεκινά με την ενεργοποίηση του παράγοντα XII. Η ενεργοποίηση του (FXIIa) γίνεται πάνω στην αλλοιωμένη αγγειακή επιφάνεια, στο ενδοθήλιο και στην υπενδοθηλιακή στιβάδα, με την μεσολάβηση της προκαλλικρεΐνης, του μεγάλου μοριακού βάρους κινινογόνου (KMMB) και του παράγοντα XI. Ο FXIIa είναι μια πρωτεάση της σερίνης, που δρώντας σαν ένζυμο ενεργοποιεί τον παράγοντα XI (FXI σε FXIa). Ο FXIa ενεργοποιεί, παρουσία ιόντων ασβεστίου (Ca^{++}), τον παράγοντα IX. Ο FIXa σε μορφή συμπλέγματος με τον FVIIIa, φωσφολιποειδές και Ca^{++} (το σύμπλεγμα της δεκάσης), ενεργοποιεί τον παράγοντα X (FXa). Το φωσφολιπίδιο που απαιτείται στο σημείο αυτό για την προώθηση του ενζυμικού καταρράκτη προσφέρεται από τις μεμβράνες των αιμοπεταλίων, τα οποία ενεργοποιούνται στην περιοχή του τραυματισμού. Ο FXa σε μορφή συμπλέγματος με τον FVa, φωσφολιποειδές και Ca^{++} (το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης) ενεργοποιεί την προθρομβίνη (FII) σε θρομβίνη (FIIa). Η σχηματιζόμενη θρομβίνη ενεργοποιεί τους παράγοντες VIII και V (FVIIIa και FVa), οι οποίοι στα συμπλέγματα τενάση και προθρομβινάση επιταχύνουν την αντίδραση και συμβάλλουν στην καλύτερη σύνδεση του αντίστοιχου ενζύμου IXa ή Xa με το φωσφολιποειδές. Η σύνδεση αυτή εξασφαλίζει μεγαλύτερη χημική συγγένεια με το υπόστρωμα FX για τον FIXa και FII για τον FXa αντίστοιχα.

Η παραγωγή θρομβίνης είναι ο βασικός στόχος της διαδικασίας της πήξης. Η θρομβίνη δρα απευθείας στο ινωδογόνο (αποτελεί το ειδικό υπόστρωμα δράσης της) υδrolύοντας το και απελευθερώνει δύο μόρια ινωπεπτιδίου A και B, σχηματίζοντας τα μονομερή του ινώδους. Τα μονομερή πολυμερίζονται και σχηματίζουν ένα ισχυρά συνδεδεμένο πλέγμα ινώδους, το οποίο σταθεροποιείται με τη δράση του FXIIIa, ο οποίος ενεργοποιείται και αυτός από τη θρομβίνη, και με σχηματισμό ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ των πολυμερών δημιουργεί το σταθερό αδιάλυτο ινώδες ή ινική. Το ινώδες προστατεύεται από την ινωδόλυση από τον ενεργοποιημένο από τη θρομβίνη αναστολέα της ινωδόλυσης (TAFI), ο οποίος δραστηριοποιείται σε υψηλές συγκεντρώσεις θρομβίνης.

Η εξωγενής οδός ενεργοποιείται όταν ο ιστικός παράγοντας (tissue factor-TF) εκτίθεται στην κυκλοφορία. Ο TF είναι μία γλυκοπρωτεΐνη, η οποία εκφράζεται σε διάφορα είδη κυττάρων, και κυρίως τα ενδοθηλιακά. Ο TF, που απελευθερώνεται κατά τον τραυματισμό των αγγείων, έρχεται σε επαφή με τον FVIIa, με τον οποίο εμφανίζει υψηλή συγγένεια, και δημιουργεί ισχυρό σύμπλεγμα σε κυτταρική επιφάνεια με την ενεργοποιημένη μορφή του (σύμπλεγμα TF/FVIIa). Το σύμπλεγμα TF/FVIIa ενεργοποιεί τον FX σε FXa καθώς

και τον FIX σε FIXa. Ο FIXa με μηχανισμό feed-back μετατρέπει περισσότερο FVII σε FVIIa επιταχύνοντας την ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού. Ο TF όπως και οι FV και FVIII δεν είναι πρωτεάσες, αλλά επιβοηθητικοί συμπαράγοντες. Η περαιτέρω διαδικασία, από το σημείο ενεργοποίησης του FX μέχρι το σχηματισμό της ινικής, είναι πανομοιότυπη με αυτήν της ενδογενούς οδού και γι' αυτό ονομάζεται κοινή οδός.

Η διαδικασία της αιμόστασης δεν είναι τόσο απλοποιημένη με σαφή διάκριση στις οδούς. Η in vivo διαδικασία είναι πιο σύνθετη. Η ουσία κλειδί για την πήξη είναι ο TF. Μετά τον τραυματισμό του αγγείου η απελευθέρωση του TF πυροδοτεί την εξωγενή οδό της πήξης και ενεργοποιεί τον καταρράκτη των αντιδράσεων. Ο TF σχηματίζει σύμπλεγμα με τον FVII που οδηγεί σε περαιτέρω ενεργοποίηση του FVII σε επιφάνεια μεμβράνης. Οι FVIIa και FIXa επαυξάνουν την ενεργοποίηση του FVII. Το σύμπλεγμα TF/FVIIa ενεργοποιεί όχι μόνο τον FX (σύμφωνα με την εξωγενή οδό) αλλά και τον FIX (θεωρεία του Jossen).

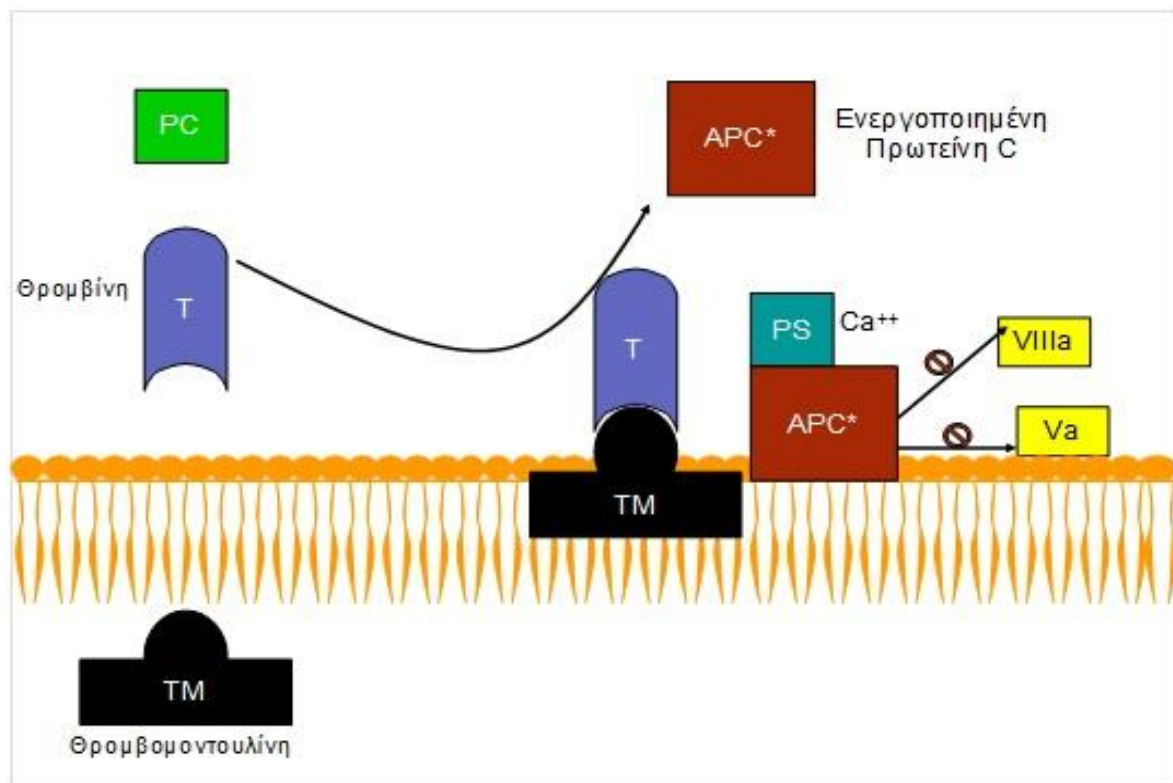
Άρα υπάρχουν οι εξής εναλλακτικές για την ενεργοποίηση του FX και κατόπιν την κοινή οδό: σε περίσσεια TF έχουμε TF-FVII-FX-II, σε περιορισμένο TF ο FX μέσω του FIX, TF-FVII-FIX-X-II, ενώ και η θρομβίνη με διαδικασία feed-back ενεργοποιεί και τον FXI, άρα FXI-FIX-FX-FII. Η θρομβίνη ενεργοποιεί αναδραστικά τα αιμοπετάλια, τον FVIII (με αποτέλεσμα αυτός να αποσυνδέεται από τον vWF με τον οποίο κυκλοφορεί ως σύμπλεγμα, τον FV, τον παράγοντα FXIII).

Έτσι αντιλαμβανόμαστε ότι η σύνδεση του FVII στον TF και οι επακόλουθες αντιδράσεις είναι αυτές που παίζουν πρωταρχικό ρόλο στην έναρξη του μηχανισμού της πήξης κατά τη διάρκεια της αιμόστασης. Με τη δράση του TF/FVIIa στον FIX συνδέεται το εξωγενές με το ενδογενές σύστημα, ενώ η ενεργοποίηση του XI γίνεται κυρίως από την θρομβίνη και όχι τόσο από τον XII και το σύστημα της καλλικρεΐνης. Η ενδογενής οδός πυροδοτείται δευτεροπαθώς, μόλις σχηματιστούν τα πρώτα ίχνη θρομβίνης, η οποία οδηγεί στην ενεργοποίηση του FXI και συμμετέχει ως εναλλακτική οδός, που λειτουργεί για την διατήρηση του θρόμβου του ινώδους.

Ανασταλτές του μηχανισμού πήξης

Ο αποτελεσματικός έλεγχος και η ρύθμιση της διαδικασίας του σχηματισμού του θρόμβου είναι αναγκαίος, έτσι ώστε ο θρόμβος αφενός να περιορίζεται στο σημείο της βλάβης και αφετέρου να λύεται ικανοποιητικά όταν αυτό απαιτείται. Η ρύθμιση αυτή επιτυγχάνεται

με 2 κύριους μηχανισμούς, με τους οποίους ρυθμίζεται η δράση της θρομβίνης. Ο ένας αποτελείται από ένα άμεσο σύστημα αναστολέων των πρωτεασών της σερίνης, που περιλαμβάνουν την αντιθρομβίνη (AT) και τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI). Η AT απενεργοποιεί κυρίως τη θρομβίνη, αλλά και τους FIXa, FXa και FXIa (ενδογενής οδός) δημιουργώντας συμπλέγματα 1:1, ενώ ο TFPI αναστέλλει τον ιστικό παράγοντα (εξωγενής οδός). Ο δεύτερος μηχανισμός περιλαμβάνει ένα έμμεσο σύστημα που αποτελείται από τις K-βιταμινοεξαρτώμενες πρωτεΐνες C (PC) και S (PS). Η οδός της PC ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα θρομβίνης/θρομβομοντουλίνης (T/TM) που βρίσκεται στο ενδοθήλιο. Η ενεργοποιημένη PC (APC) με την παρουσία του συμπαραγόντά της PS είναι ικανή να απενεργοποιήσει τους FVa και FVIIIa, αναστέλλοντας αποτελεσματικά το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης και το σύμπλεγμα της τενάσης.



Εικόνα 2: Η οδός της πρωτεΐνης C

Μηχανισμός ινωδόλυσης

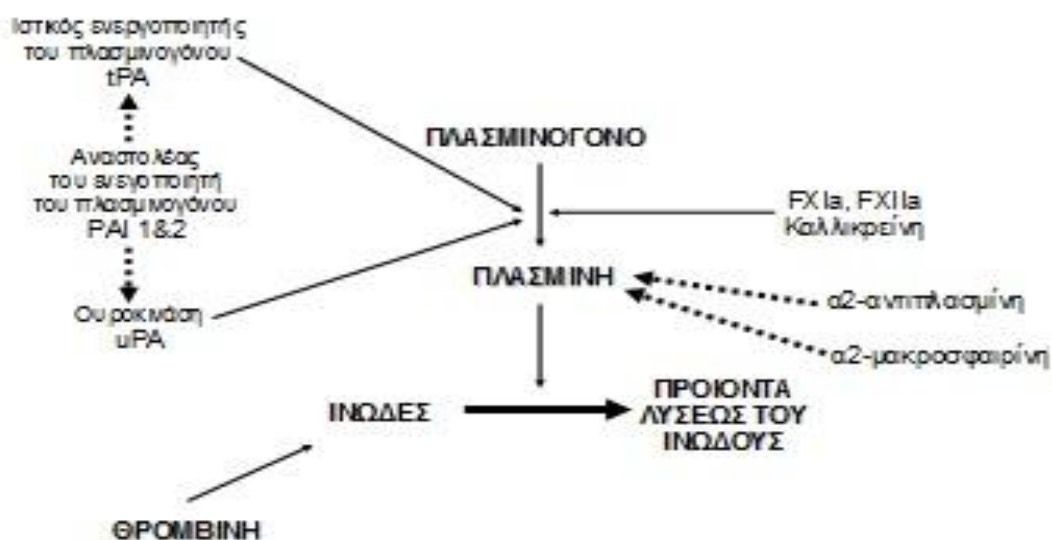
Το τελικό στάδιο της διαδικασίας της πήξης είναι η ινωδόλυση ή διάλυση του θρόμβου, η οποία πραγματοποιείται παράλληλα με τη δημιουργία του θρόμβου. Πρόκειται για ένα σύνολο ενζύμων και αναστολέων που αποτελούν τον κύριο αμυντικό μηχανισμό, ο οποίος προστατεύει από τη θρόμβωση. Ο κύριος μηχανισμός περιλαμβάνει την μετατροπή του

πλασμινογόνου, ενός ανενεργού προενζύμου, σε πλασμίνη, ενεργό ένζυμο, η οποία διασπά την ινική σε διαλυτά προϊόντα. Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου γίνεται από τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου, τον ιστικό ενεργοποιητή (tPA), τον ενεργοποιητή τύπου ουροκινάσης (uPA) και τους πλασματικούς ενεργοποιητές, όπως π.χ. οι FXI, FXII, το HMWK και η καλλικρεΐνη. Η δραστηριότητα των ιστικών παραγόντων ενεργοποίησης του πλασμινογόνου επαυξάνεται από τη σύνδεση τους με το ινώδες και έτσι η παραγωγή της πλασμίνης εντοπίζεται στο θρόμβο. Η πλασμίνη δρα αδρανοποιώντας τους FV, FVIII και FXIII, διασπώντας το ινωδογόνο (ινωδογονόλυση), με παραγωγή μονομερών D και E, και διασπώντας το ινώδες (ινωδόλυση), με παραγωγή μονομερών E και D διμερών.

Ανασταλτές του ινωδολυτικού μηχανισμού

Οι ανασταλτές του ινωδολυτικού μηχανισμού ανήκουν σε δύο κατηγορίες, τους αναστολείς της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου και τους αδρανοποιητές της ενεργοποιημένης μορφής του ενζύμου, της πλασμίνης.

Οι ανασταλτές της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου είναι ο ανασταλτής - 1 του πλασμινογόνου (PAI-1), που αδρανοποιεί τον tPA και ο ανασταλτής - 2 του πλασμινογόνου (PAI-2), που αδρανοποιεί κυρίως την ουροκινάση και δευτερευόντως τον tPA. Κύριος ανασταλτής της πλασμίνης θεωρείται η α_2 αντιπλασμίνη. Ως φαρμακευτικός αναστολέας της ινωδόλυσης χρησιμοποιείται το ε-αμινοκαπροϊκό οξύ και το τρανεξαμικό οξύ.



Σχήμα 2: Ρύθμιση του ινωδολυτικού μηχανισμού

2 NOVOSEVEN

Το NovoSeven βρίσκεται υπό μορφή κόνεως και διαλύτη για ενέσιμο διάλυμα και κυκλοφορεί σε μορφή των 1,2 mg (60 KIU), 2,4 mg (120 KIU), 4,8 mg (240 KIU), 1 mg (50 KIU), 2 mg (100 KIU), 5 mg (250 KIU), και 8 mg (400 KIU) eptacog alfa (ενεργοποιημένο) ανά φιαλίδιο. Το eptacog alfa (ενεργοποιημένο) είναι ανασυνδυασμένος παράγων πήξης VIIa με μοριακή μάζα 50.000 Dalton περίπου, που έχει παραχθεί με γενετική μηχανική από νεφρικά κύτταρα νεογνού hamster (κύτταρα BHK).



Εικόνα 3: NovoSeven

Ενδείξεις

Το NovoSeven ενδείκνυται για την αντιμετώπιση αιμορραγικών επεισοδίων και για την πρόληψη αιμορραγίας σε αυτούς που υποβάλλονται σε χειρουργείο ή επεμβατικές διαδικασίες, στις ακόλουθες ομάδες ασθενών:

1. σε ασθενείς με εκ γενετής αιμορροφιλία και ανασταλτές (inhibitors) των παραγόντων πήξης VIII ή IX > 5 Μονάδες Bethesda (BU),
2. σε ασθενείς με εκ γενετής αιμορροφιλία, οι οποίοι αναμένεται να έχουν υψηλή αναμνηστική απόκριση στη χορήγηση παράγοντα VIII ή παράγοντα IX,
3. σε ασθενείς με επίκτητη αιμορροφιλία,
4. σε ασθενείς με εκ γενετής έλλειψη FVII και
5. σε ασθενείς με θρομβασθένεια του Glanzmann με αντισώματα έναντι του GP IIb - IIIa ή/και του HLA, και με προηγούμενη ή τρέχουσα ανθεκτικότητα σε μεταγγίσεις αιμοπεταλίων.

Σε αιμορροφιλία Α ή Β με ανασταλτές ή αιμορροφιλία η οποία αναμένεται να έχει υψηλή αναμνηστική ανταπόκριση η συνιστώμενη αρχική δόση, χορηγούμενη με ενδοφλέβια ένεση εφόδου (bolus), είναι 90 μg ανά kg βάρους σώματος (μg/kg ΒΣ), ενώ μετά από την αρχική δόση ενδέχεται να χρειαστούν επιπλέον ενέσεις. Το NovoSeven πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατό μετά την έναρξη ενός αιμορραγικού επεισοδίου, με τη διάρκεια της θεραπείας και τα μεσοδιαστήματα των δόσεων να ποικίλουν. Σε παιδιά, παρόλο που έχουν γρηγορότερη κάθαρση από τους ενήλικες, η παρούσα κλινική εμπειρία δε δικαιολογεί μία γενική διαφοροποίηση στη δοσολογία. Τα μεσοδιαστήματα ορίζονται αρχικά στις 2 - 3 ώρες μέχρις ότου επιτευχθεί αιμόσταση και αν απαιτείται συνέχιση της θεραπείας μπορούν να αυξηθούν διαδοχικά κάθε 4, 6, 8 ή 12 ώρες, εφόσον έχει επιτευχθεί ικανοποιητική αιμόσταση για το σύνολο της περιόδου θεραπείας που κρίνεται ότι ενδείκνυται.

Η πρώιμη παρέμβαση έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη θεραπεία ήπιων έως μέτριων αιμορραγιών των αρθρώσεων, των μυών και του δερματικού βλεννογόνου. Προτείνονται είτε δύο έως τρεις ενέσεις των 90 μg/kg ΒΣ χορηγούμενες σε διαστήματα τριών ωρών και, εάν απαιτηθεί, μια επιπλέον δόση των 90 μg/kg ΒΣ, είτε εφάπαξ ένεση των 270 μg/kg ΒΣ.

Σε σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια συνιστάται αρχική δόση 90 μg/kg ΒΣ με την ακόλουθη δόση να ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο και τη σοβαρότητα της αιμορραγίας. Η συχνότητα των δόσεων πρέπει αρχικά να είναι κάθε δύο ώρες μέχρις ότου παρατηρηθεί κλινική βελτίωση. Σε συνέχιση της θεραπείας τα μεσοδιαστήματα μπορεί να αυξηθούν στις 3 ώρες για 1 - 2 ημέρες και στη συνέχεια σε 4, 6, 8 ή 12 ώρες για το χρονικό διάστημα θεραπείας που έχει κριθεί ότι πρέπει να χορηγείται το φάρμακο. Ένα μείζον αιμορραγικό επεισόδιο συνήθως υποβάλλεται σε θεραπεία για διάστημα 2 - 3 εβδομάδων, αλλά η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί και για μεγαλύτερο διάστημα, εάν αυτό κριθεί κλινικά απαραίτητο.

Αμέσως πριν την επεμβατική διαδικασία πρέπει να χορηγείται μία αρχική δόση 90 μg/kg ΒΣ, ενώ η ίδια δόση πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά από 2 ώρες και στη συνέχεια σε μεσοδιαστήματα 2 - 3 ωρών για τις πρώτες 24 - 48 ώρες, αναλόγως της χειρουργικής επέμβασης και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις η δόση πρέπει να συνεχίζεται με μεσοδιαστήματα 2 - 4 ωρών για 6 - 7 ημέρες, ενώ μπορεί να παραταθούν αφού η συνολική θεραπεία των ασθενών αυτών πρέπει να διαρκεί 2 - 3 εβδομάδες, μέχρις ότου παρατηρηθεί επούλωση του τραύματος.

Στην επίκτητη αιμορροφιλία το NovoSeven θα πρέπει να χορηγείται το ταχύτερο δυνατό μετά την έναρξη ενός αιμορραγικού επεισοδίου, με συνιστώμενη αρχική ενδοφλέβια δόση εφόδου τα 90 μg/kg ΒΣ, ενώ είναι δυνατό να χορηγηθούν περαιτέρω ενέσεις εάν χρειαστεί. Η διάρκεια της θεραπείας μεταβάλλεται ανάλογα με τη βαρύτητα της αιμορραγίας, τις επεμβατικές διαδικασίες ή το χειρουργείο το οποίο διεξάγεται, ενώ τα μεσοδιαστήματα θα πρέπει να είναι αρχικά 2 - 3 ώρες και με την επίτευξη της αιμόστασης να αυξάνονται διαδοχικά σε 4, 6, 8 ή 12 ώρες για το σύνολο της περιόδου θεραπείας που κρίνεται ότι ενδείκνυται.

Σε έλλειψη του παράγοντα VII το συνιστώμενο εύρος δόσεων για τη θεραπεία αιμορραγικών επεισοδίων και για την πρόληψη αιμορραγιών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ή σε επεμβατικές διαδικασίες είναι 15 - 30 μg/kg ΒΣ κάθε 4 - 6 ώρες μέχρις ότου επιτευχθεί αιμόσταση. Η δόση και η συχνότητα των ενέσεων πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ατόμου.

Σε θρομβασθένεια Glanzmann το συνιστώμενο εύρος δόσεων για τη θεραπεία αιμορραγικών επεισοδίων και για την πρόληψη αιμορραγίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ή σε επεμβατικές διαδικασίες είναι 90 μg/kg ΒΣ (εύρος 80 - 120 μg) με ένεση εφόδου (bolus) και διάστημα δύο ωρών (1,5 - 2,5 ώρες) μεταξύ των δόσεων. Πρέπει να χορηγηθούν τουλάχιστον 3 δόσεις για την εξασφάλιση ικανοποιητικής αιμόστασης.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε παθολογικές καταστάσεις κατά τις οποίες ο TF αναμένεται ενδεχομένως να εμφανιστεί σε μεγαλύτερη έκταση του φυσιολογικού, υπάρχει ο πιθανός κίνδυνος να εμφανιστούν θρομβωτικά επεισόδια ή να προκληθεί Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ) σε συσχετισμό με τη θεραπεία με NovoSeven. Τέτοιες καταστάσεις μπορεί να αφορούν ασθενείς με προχωρημένη αθηροσκληρωτική νόσο, σοβαρούς τραυματισμούς, σπηλαιμία ή ΔΕΠ. Εξαιτίας του κινδύνου θρομβοεμβολικών επιπλοκών, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου, με ηπατικές διαταραχές, μετεγχειρητικούς, σε νεογνά, ή σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου ή ΔΕΠ. Επειδή ο ανασυνδυασμένος FVIIa του NovoSeven ενδέχεται να περιέχει ίχνη IgG ποντικού, βόεια IgG και άλλα υπόλοιπα καλλιέργειας πρωτεϊνών, υπάρχει μία οριακή πιθανότητα οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το συγκεκριμένο προϊόν, να

αναπτύξουν υπερευαισθησία σε αυτές τις πρωτεΐνες. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να εξετάζεται η θεραπεία με ενδοφλέβια αντιϊσταμινικά. Εάν εμφανιστούν αλλεργικές ή αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις, η χορήγηση θα πρέπει να διακοπεί αμέσως. Αν η αιμορραγία δεν ελέγχεται, η νοσοκομειακή φροντίδα είναι υποχρεωτική.

Ασθενείς με έλλειψη παράγοντα VII πρέπει να ελέγχονται για τον χρόνο προθρομβίνης και την πηκτική δράση του παράγοντα VII, πριν και μετά την χορήγηση του NovoSeven. Σε περίπτωση που η δράση του FVIIa αποτυγχάνει να φθάσει στο αναμενόμενο επίπεδο ή η αιμορραγία δεν ελέγχεται μετά την χορήγηση των προτεινόμενων δόσεων, πιθανολογείται ο σχηματισμός αντισωμάτων και πρέπει να διεξαχθεί ανάλυση για αντισώματα.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Παραμένει άγνωστος ο κίνδυνος πιθανής αλληλεπίδρασης μεταξύ του NovoSeven και υψηλών συμπτωμάτων παραγόντων πήξης. Η ταυτόχρονη χορήγηση συμπτωμάτων συμπλόκων προθρομβίνης, ενεργοποιημένων ή μη, πρέπει να αποφεύγεται. Έχει αναφερθεί ότι τα αντιϊνωδολυτικά φάρμακα μειώνουν την απώλεια αίματος, που σχετίζεται με χειρουργικές επεμβάσεις αιμορροφιλικών ασθενών. Με βάση μία μη κλινική μελέτη δε συνιστάται να συνδυάζονται οι παράγοντες rFVIIa και rFXIII. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την αλληλεπίδραση μεταξύ των παραγόντων rFVIIa και rFXIII.

Ως μέτρο προφύλαξης, προτιμάται να αποφεύγεται η χρήση του NovoSeven κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεδομένα σε περιορισμένο αριθμό εκτεθειμένων εγκυμοσυνών με εγκεκριμένες ενδείξεις δεν έδειξαν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια του παράγοντα rFVIIa σε εγκυμοσύνη ή στην υγεία του νεογνού/νεογέννητου παιδιού και μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν διαθέσιμα άλλα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Δεν είναι επίσης γνωστό κατά πόσο ο rFVIIa απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος είναι σπάνιες ($>1/10.000$, $<1/1.000$) και είναι η ΔΕΠ και η διαταραχή της πηκτικότητας. Στις σπάνιες διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος ανήκει η υπερευαισθησία και στις άγνωστες η αναφυλακτική αντίδραση, ενώ σπάνια διαταραχή του νευρικού συστήματος είναι η κεφαλαλγία. Στις

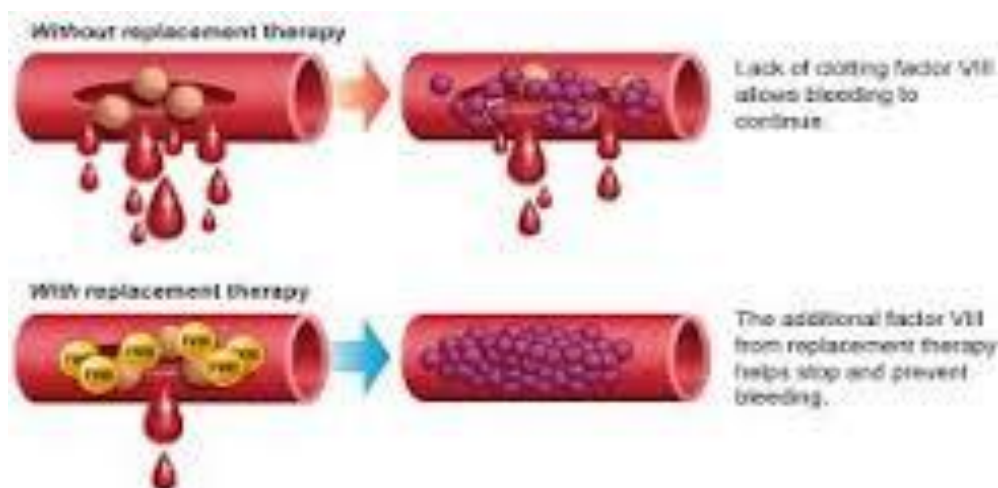
καρδιακές διαταραχές σπάνια είναι τα αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα (έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό έμφραγμα, εγκεφαλική ισχαιμία, θρόμβωση νεφρικών αρτηριών, περιφερική ισχαιμία, κλπ), όχι συχνές ($> 1/1.000$, $< 1/100$) είναι η στηθάγχη και τα φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα (θρόμβωση εν τω βάθει φλεβών, πνευμονική εμβολή, ηπατικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, θρόμβωση νεφρικών φλεβών, θρομβοφλεβίτιδα, κλπ) και άγνωστες ο ενδοκαρδιακός θρόμβος. Στις σπάνιες διαταραχές του γαστρεντερικού ανήκει η ναυτία, ενώ στις διαταραχές δέρματος και υποδορίου ιστού όχι συχνές είναι το εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένης αλλεργικής δερματίτιδας και ερυθματώδους εξανθήματος), ο κνησμός και η κνίδωση και άγνωστες το ερύθημα προσώπου και το αγγειονευρωτικό οίδημα. Γενικές διαταραχές και παθήσεις στο σημείο χορήγησης όχι συχνές είναι η μειωμένη θεραπευτική απόκριση και η πυρεξία και σπάνιες η αντίδραση στο σημείο της ένεσης, συμπεριλαμβανομένου του πόνου στο σημείο της ένεσης. Στις εργαστηριακές εξετάσεις σπάνιες είναι τα αυξημένα προϊόντα αποδόμησης του ινώδους και η αύξηση των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, της αλκαλικής φωσφατάσης, της γαλακτικής δεϋδρογονάσης και της προθρομβίνης. Σε κλινικές μελέτες ασθενών με έλλειψη του FVII, ο σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του NovoSeven και του FVII είναι η μοναδική αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια (συχνότητα: συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)). Ασθενείς με έλλειψη στον παράγοντα VII που υποβάλλονται σε θεραπεία με NovoSeven πρέπει να ελέγχονται για αντισώματα έναντι του παράγοντα VII. Όταν το NovoSeven χορηγείται σε ασθενείς που δεν περιλαμβάνονται στις ομάδες ασθενών οι οποίες αναφέρονται στις θεραπευτικές ενδείξεις, εμφανίζονται συχνά αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$).

Υπερδοσολογία

Η δόση που περιορίζει τις τοξικές ενέργειες του NovoSeven δεν έχει ερευνηθεί στις κλινικές μελέτες. Σε 13 χρόνια, τρεις περιπτώσεις υπερδοσολογίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με αιμορροφιλία. Καμία περίπτωση υπερδοσολογίας δεν έχει αναφερθεί σε ασθενείς με επίκτητη αιμορροφιλία ή θρομβασθένεια Glanzmann. Σε ασθενείς με έλλειψη FVII, ένα θρομβωτικό επεισόδιο έχει παρατηρηθεί σε ηλικιωμένο άρρενα ασθενή (> 80 ετών) με έλλειψη FVII, που υποβλήθηκε σε θεραπεία με 10 - 20 φορές τη συνιστώμενη δόση. Επιπλέον, η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του NovoSeven και του FVII έχει συσχετισθεί με υπερδοσολογία σε έναν ασθενή με έλλειψη του FVII.

3 ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Α και Β

Τόσο η αιμορροφιλία Α όσο και η αιμορροφιλία Β κληρονομούνται φυλοσύνδετα με υπολειπόμενο χαρακτήρα. Αίτιό τους αποτελεί η διαταραχή ή έλλειψη των παραγόντων VIII και IX της πήξης, κυρίως λόγω γενετικής βλάβης στα αντίστοιχα γονίδια, τα οποία βρίσκονται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος X (γενετικοί τόποι Xq28 και Xq27 αντίστοιχα). Η γενετική βάση είναι πολύ ετερογενής. Έχουν περιγραφεί μια σειρά από μεταλλάξεις των γονιδίων, προσθήκες, μικρές ή μεγάλες ελλείψεις που καταλήγουν στην παραγωγή άλλου ή άλλης ποσότητας παράγοντα VIII ή IX, αποκοπές και αντικαταστάσεις. Η συχνότητα της αιμορροφιλίας Α υπολογίζεται σε 1: 10.000, ενώ της αιμορροφιλίας Β είναι 5-10 φορές μικρότερη. Συνήθως η κλινική εικόνα της αιμορροφιλίας Β είναι πιο ήπια.



Εικόνα 4: Η δράση του rFVIIIa

Η αιμορροφιλία ως κλινικό σύνδρομο ορίζεται από τρία γνωρίσματα:

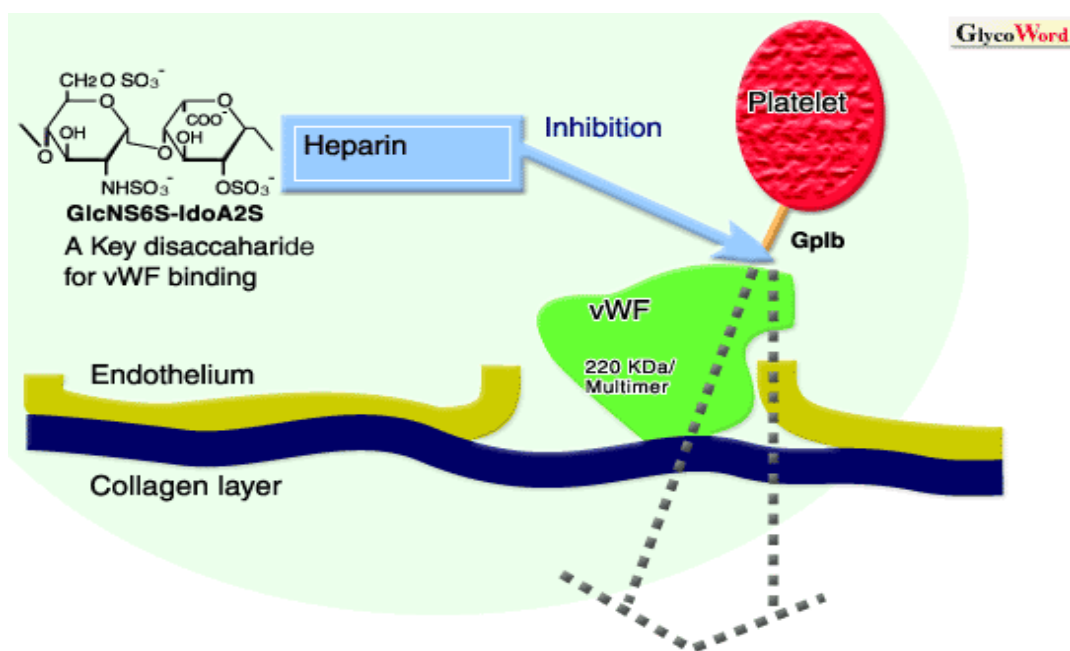
- 1) ο ασθενής αιμορραγεί προκλητά ή με ασήμαντη αφορμή, με την αιμορραγία να μη σταματά εύκολα ή να επανεμφανίζεται μετά από ένα χρονικό διάστημα,
- 2) τα αιμορραγικά επεισόδια είναι επαναλαμβανόμενα και
- 3) σχεδόν πάντα υπάρχουν πληροφορίες για αντίστοιχα προβλήματα στο συγγενικό περιβάλλον του ασθενή από την οικογένεια της μητέρας του.

Η κλινική εικόνα της αιμορροφιλίας χαρακτηρίζεται ως ήπια (επίπεδα FVIII 5-25%), ενδιάμεσης βαρύτητας (2-5%) ή βαριά (<1%), ανάλογα από το ποσό του παραγόμενου παράγοντα VIII. Στην βαριά αιμορροφιλία οι ασθενείς εμφανίζουν αυτόματα αίμαθρα

και αιματώματα μαλακών μορίων, στην ενδιάμεσης βαρύτητας αιμορραγούν μετά από ελάχιστο τραύμα ενώ στην ήπια αιμορραγούν μόνο μετά από σοβαρό τραύμα ή χειρουργική επέμβαση. Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις στη βαριά αιμορροφιλία εμφανίζονται συνήθως από τη νεογνική ηλικία (αιματώματα κατά τον τοκετό), συνεχίζουν κατά τη βρεφική ηλικία με την έναρξη των πρώτων κινήσεων του παιδιού και χαρακτηρίζονται από αιματώματα των μυών και των αρθρώσεων (αίμαρθρα). Οι αιμορραγίες αυτές εμφανίζονται αυτόματα ή μετά από δυσανάλογα μικρές κακώσεις. Τα αίμαρθρα είναι συχνά γιατί, οι αρθρικές επιφάνειες είναι ανάγγιες, πλούσιες σε υαλουρονιδάση και πολύ φτωχές σε TF, οπότε η πήξη στηρίζεται κυρίως στην ενδογενή οδό, δηλαδή κατά βάση στους FVIII και FIX που στην αιμορροφιλία λείπουν ή είναι μειωμένοι. Οι αρθρώσεις κατά σειρά συχνότητας είναι γόνατα, αγκώνες, ποδοκνημικές, ώμοι, ισχία και πηχεοκαρπικές, ενώ στους μύες λαγονοψοίτης, γαστροκνημία και αντιβράχιο. Για την απορρόφηση της αιμορραγίας χρειάζονται μέρες ή και εβδομάδες και συχνά καταλήγει σε χρόνια φλεγμονή των αρθρικών και περιαρθρικών ιστών. Η μακροχρόνια αρθρίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε αιμορροφιλική αρθροπάθεια, ανάπτυξη δηλαδή οστικών κύστεων, οστεοπόρωση, στένωση αρθρικών διαστημάτων με συνεχή πόνο και δυσκαμψία. Αιμορραγικά επεισόδια στους μύες, για παράδειγμα του αντιβραχίου, μπορούν να οδηγήσουν σε σύνδρομο διαχωρισμού με πίεση των νεύρων και των αγγείων, που αν αφεθούν χωρίς θεραπεία οδηγούν σε μόνιμη νευροπάθεια ή ιστική νέκρωση και ακρωτηριασμό. Τα εν τω βάθει μυϊκά αιματώματα, όπως τα οπισθοπεριτοναϊκά, μπορεί να αποτελέσουν κίνδυνο για την ζωή, γιατί η απώλεια του αίματος δεν περιορίζεται σε κάποια κλειστή κοιλότητα. Εργαστηριακά ο APTT είναι παρατεταμένος, ενώ ο χρόνος ροής, ο PT και αριθμός των AMΠ είναι φυσιολογικά. Η διάγνωση βασίζεται σε δοκιμασίες προσδιορισμού της λειτουργικότητας και της αντιγονικής δραστηρότητας του FVIII ή FIX.

Σήμερα η θεραπεία γίνεται σχεδόν αποκλειστικά με σκευάσματα κεκαθαρμένων συμπυκνωμένων παραγόντων πήξης καθώς και παραγόντων που παρασκευάζονται με τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA. Κινείται σε 4 άξονες, στη συμπτωματική θεραπεία των αιμορραγικών επεισοδίων και του πόνου των αιμάρθρων και των μεσομύων αιματωμάτων (FFP, κρυοκαθίζημα κλπ), στην ειδική αντιμετώπιση των επιπλοκών όπως της αιμορροφιλικής αρθροπάθειας, της μετεξακτικής αιμορραγίας και των επιπλοκών της θεραπείας, στις εναλλακτικές μορφές θεραπείας (DDAVP, χειρουργική υμενεκτομή κλπ) και στη ριζική ή γονιδιακή θεραπεία. Στα αιμορραγικά επεισόδια επαρκής αιμόσταση επιτυγχάνεται με αύξηση των επιπέδων του ελλείποντος παράγοντα ανάλογα με την

βαρύτητα, δηλαδή σε ήπια συνήθως με αύξηση στο 25-30% του φυσιολογικού ενώ σε σοβαρότερα επεισόδια στο 50%. Σε χειρουργικές επεμβάσεις ή αιμορραγικά επεισόδια που απειλούν τη ζωή απαιτούνται επίπεδα 75-100%. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την κλινική πορεία και σε χειρουργικές ή ορθοπεδικές επεμβάσεις πρέπει να συνεχιστεί για εβδομάδες έως και μήνες. Σήμερα γίνεται έλεγχος φορέων των συγγενών του αιμορροφιλικού ασθενή και υπάρχει η δυνατότητα προγεννητικής διάγνωσης στην 10^η εβδομάδα της κύησης χρησιμοποιώντας τεχνικές μοριακής βιολογίας με έλεγχο του DNA του άρρενος κυήματος από χοριακή λάχνη (με χρήση τεχνικής RFLP).



Εικόνα 5: Παράγοντας Von Willebrand

Νόσος Von Willebrand

Είναι η πιο συχνή κληρονομική αιμορραγική διαταραχή, με επίπτωση στον πληθυσμό 1-2%. Ο παράγοντας Von Willebrand (vWF) συντίθεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μεγακαρυοκύτταρα και κυκλοφορεί στο πλάσμα με τη μορφή πολυμερών ποικίλου μοριακού βάρους. Ο vWF προάγει την προσκόλληση των ΑΜΠ στο υπενδοθήλιο των αγγείων με την αλληλεπίδρασή του με το κολλαγόνο του υπενδοθηλίου και την GpIb των ΑΜΠ και σταθεροποιεί τον FVIII στην κυκλοφορία και τον προστατεύει από την αποδόμησή του με τη δημιουργία συμπλεγμάτων FVIII-vWF. Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό είτε υπολειπόμενο είτε επικρατούντα τύπο, οδηγώντας έτσι σε μεγάλη ποικιλία γενετικών μορφών. Οφείλεται σε ποσοτικές ή ποιοτικές διαταραχές του vWF και ανάλογα διακρίνεται σε 3 τύπους, τον τύπο 1 (70%) που παρουσιάζει ελαττωμένη

παραγωγή του παράγοντα, τον τύπο 2 που έχουμε φυσιολογική παραγωγή του παράγοντα, παρουσία όμως ποιοτικών διαταραχών (πχ έλλειψη των πολυμερών μεγάλου μοριακού βάρους, μη φυσιολογική πρόσδεση με τον FVIII, μη φυσιολογική αντίδραση με τη ριστοσετίνη) και ο τύπος 3 με παντελή έλλειψη του παράγοντα. Χαρακτηρίζεται κυρίως από αιμορραγίες από τους βλεννογόνους, όπως ρινορραγίες, μητρορραγίες, ενώ τα αιματώματα είναι σπάνια. Εργαστηριακά παρουσιάζει παράταση του χρόνου ροής και του APTT (κυρίως στον τύπο 3), ελάττωση των επιπέδων του vWF στο πλάσμα, παθολογική συσσώρευση AMPI μετά από δράση ριστοσετίνης και αλλαγή ηλεκτροφορητικού προτύπου πολυμερών. Η διαφοροδιάγνωση θα γίνει κυρίως από την αιμορροφιλία και το σύνδρομο Bernard-Soulier. Η θεραπεία της νόσου στοχεύει στη διόρθωση των διαταραχών της αιμόστασης, εξαρτάται από τη σοβαρότητα των αιμορραγικών επεισοδίων και τον τύπο της νόσου και περιλαμβάνει τη χορήγηση του συμπλόκου vWF+FVIII, τη χορήγηση DDAVP (απελευθερώνει τον παράγοντα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα) ή και την χορήγηση προγεστερόνης σε γυναίκες που εμφανίζουν ως κύριο κλινικό σύμπτωμα τις μητρορραγίες.

4 ΕΠΙΚΤΗΤΟΙ ΑΝΑΣΤΑΛΤΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ – Bethesda Units

Οι αναστολείς είναι αντισώματα που είτε στρέφονται ειδικά έναντι ενός συγκεκριμένου παράγοντα, είτε αδρανοποιούν γενικώς πρωτεΐνες της πήξης. Διακρίνονται σε αλλοαντισώματα, δηλαδή αναστολείς που αναπτύσσονται σε άτομα με κληρονομικές αιμορραγικές διαθέσεις (πχ αιμορροφιλία) και σε αυτόαντισώματα, δηλαδή αναστολείς που αναπτύσσονται σε συστηματικά νοσήματα όπως ΡΑ, ΣΕΛ, κλπ ή πιο σπάνια σε άτομα χωρίς προηγούμενο αιμορραγικό ιστορικό. Οι αναστολείς των παραγόντων της πήξης είναι αντισώματα που αναπτύσσονται έναντι ενός συγκεκριμένου παράγοντα (FVIII/FIX) εξουδετερώνοντας την δραστηριότητά του και είναι δύο κατηγοριών, τα αυτόαντισώματα που δημιουργούνται με φυσιολογικό αιμοστατικό μηχανισμό και οδηγούν σε επίκτητη αιμορροφιλία και τα αλλοαντισώματα που αφορούν κληρονομικές αιμορραγικές διαθέσεις και αποτελούν σοβαρή επιπλοκή της αιμορροφιλίας. Οι αναστολείς στην αιμορροφιλία είναι αντισώματα που εξουδετερώνουν τη δράση του FVIII/FIX και δημιουργούνται σε απάντηση στην θεραπεία υποκατάστασης του παράγοντα πήξης που λείπει (ο οργανισμός αναγνωρίζει τον χορηγούμενο παράγοντα σαν ξένη πρωτεΐνη με αποτέλεσμα να αναπτύσσει αντισώματα) με πολυπαραγοντικά αίτια (γενετικά, περιβάλλον, τύπος παραγώγου και τρόπος χορήγησης). Η συχνότητα ανάπτυξής τους είναι περίπου 30% σε βαριά αιμορροφιλία Α, 1-7% σε μέση και ελαφριά και 3% στην αιμορροφιλία Β. Οδηγούν σε κλινική εικόνα σαφώς σοβαρότερη από εκείνη των αιμορροφιλικών χωρίς ανασταλτή (βαριά αιμορραγικά επεισόδια) και σε διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση (μη ανταπόκριση στη χορήγηση παραγόντων πήξης). Η υποψία ύπαρξης ανασταλτή στον αιμορροφιλικό ασθενή στηρίζεται στην κλινική εικόνα (αιμορραγικά επεισόδια που δεν υποχωρούν με την χορήγηση του ελλείποντα παράγοντα) και επιβεβαιώνεται με εργαστηριακά ευρήματα. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει τον βασικό έλεγχο της αιμόστασης, την μέτρηση των επιπέδων παραγόντων, την ανάμειξη με φυσιολογικό πλάσμα και την αναζήτηση αντιπηκτικών του λύκου. Στις δοκιμασίες ανίχνευσης περιλαμβάνονται ο χρόνος ροής, ο αριθμός αιμοπεταλίων, ο PT, ο APTT, ο προσδιορισμός ινωδογόνου, η δοκιμασία λύσης του θρόμβου και ο προσδιορισμός των d-dimers. Η βασική μέθοδος για τον προσδιορισμό ύπαρξης ή όχι ανασταλτή είναι τα mixing tests,

όπου έχουμε ανάμειξη με φυσιολογικό πλάσμα και παρατηρούμε αν υπάρχει διόρθωση του APTT (με κάποια βασικά κριτήρια, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο ανασταλτής μπορεί να είναι χρονοεξαρτώμενος, κλπ). Αν υπάρχει διόρθωση έχουμε ένδεια παράγοντα, αν όχι ή έχουμε μερική διόρθωση ή επιπλέον παράταση μετά από επώαση έχουμε ισχυρή ένδειξη ύπαρξης ανασταλτή. Για τον ποσοτικό προσδιορισμό των ανασταλτών των FVIII/FIX χρησιμοποιείται η μέθοδος Bethesda και η τροποποιημένη μέθοδος Nijmegen ενώ η μονάδα μέτρησης είναι η μονάδα Bethesda (BU), όπου ως 1 BU ορίζεται η ποσότητα του αντισώματος που αδρανοποιεί 50% του FVIII/FIX σε 1 ml φυσιολογικό πλάσμα. Με την μέθοδο Bethesda έχουμε διαδοχικές αραιώσεις φτωχού σε αιμοπετάλια πλάσματος του ασθενούς και προσθήκη normal pool πλάσματος, επώαση του μείγματος και έπειτα μέτρηση της δραστηριότητας του παράγοντα στο μείγμα και στο control, υπολογισμό της υπολειπόμενης δραστηριότητας και υπολογισμό τίτλου αναστολέα βάσει γραφικής παράστασης στην οποία ο άξονας x είναι οι BU και στον y η υπολειπόμενη δραστηριότητα. Η υπολειπόμενη συγκέντρωση υπολογίζεται από τον τύπο: υπολειπόμενη συγκέντρωση % = $\frac{\text{FVIII μείγματος}}{\text{FVIII control}} \times 100$. Η τροποποιημένη μέθοδος Nijmegen εφαρμόστηκε στα πλαίσια της προσπάθειας βελτίωσης της εργαστηριακής διαδικασίας για την ανίχνευση ιδίως χαμηλών τιμών ανασταλτή. Οι δύο τροποποιήσεις της κλασσικής μεθόδου Bethesda είναι η χρήση buffer 0,1M imidazole σε pH 7,4 και η χρήση deficient πλάσματος. Περιορισμοί είναι η ψευδώς θετική δοκιμασία που μπορεί να προκύψει από την επιμόλυνση του δείγματος με ηπαρίνη ή με τυχαία συνύπαρξη LA, η αρχική συγκέντρωση FVIII στο δείγμα, το pH και ο χρόνος επώασης. Ο έλεγχος για ανασταλτή του FIX γίνεται με ανάλογη διαδικασία αλλά επειδή ο FIX έχει μη χρονοεξαρτώμενη δράση δεν γίνεται επώαση.

5 ΘΡΟΜΒΑΣΘΕΝΕΙΑ GLANZMANN

Οφείλεται σε ποσοτικές ή ποιοτικές διαταραχές της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) που είναι απαραίτητη για τη συσσώρευση των ΑΜΠ. Είναι σχετικά σπάνια νόσος που μεταβιβάζεται με τον σωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Εκδηλώνεται με πετέχιες, εκχυμώσεις, ρινορραγίες, ουλορραγίες ή αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση. Η κλινική βαρύτητα ποικίλλει, παρόλο που όλοι εμφανίζουν απόλυτη διαταραχή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Ο αριθμός των ΑΜΠ είναι φυσιολογικός, ο χρόνος ροής είναι παρατεταμένος, οι χρόνοι PT και APTT είναι φυσιολογικοί. Τα αιμοπετάλια δεν εμφανίζουν ικανότητα συγκόλλησης υπό την επίδραση οποιασδήποτε ADP, αδρεναλίνης, κολλαγόνου ή θρομβίνης, αλλά συγκολλώνται παρουσία ρεστοσετίνης. Οι ασθενείς με θρομβασθένεια που αιμορραγούν χρειάζονται μετάγγιση ΑΜΠ, γι' αυτό είναι σημαντικό για τους ασθενείς που θα χρειαστούν πολλές μεταγγίσεις ΑΜΠ στη ζωή τους να επιλεγεί το κατάλληλο προϊόν, ώστε να αποφευχθεί η αλλοανοσοποίηση (αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση λευκαφαιρεμένων προϊόντων αίματος ή με τη χορήγηση ΑΜΠ από HLA συμβατό δότη). Επιπλέον πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση ασπιρίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

6 ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ NOVOSEVEN ΣΤΗΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Για την μελέτη της χρήσης του NovoSeven στην χειρουργική έγινε αναζήτηση στο PubMed με τους όρους “novoseven” και “surgery” και τέθηκαν ως κριτήρια ο τύπος της έρευνας να είναι μετά-ανάλυση, να υπάρχει διαθέσιμο το πλήρες κείμενο, να έχουν μελετηθεί έρευνες που αφορούν ανθρώπους και η αγγλική γλώσσα. Εμφανίστηκαν 36 αποτελέσματα εκ των οποίων απορρίφθηκαν:

- ✚ 6 στα οποία δεν είχε πρόσβαση στο πλήρες κείμενο το πανεπιστήμιο,
- ✚ 3 αναφέρονταν σε αιμορροφιλικούς ασθενείς,
- ✚ 2 σε παιδιατρικούς, ένα σε επίκτητη θρομβοπάθεια,
- ✚ 1 σε θεραπεία επιπλοκών αντιθρομβωτικής αγωγής,
- ✚ 1 σε εκτός ενδείξεων συνταγογράφηση γενικά,
- ✚ 1 στην αναστροφή της δράσης της βαρφαρίνης,
- ✚ 2 στην μαιευτική (προστίθενται μετά), ένα σε συγγενή έλλειψη του παράγοντα VII,
- ✚ 1 στην αιμόσταση γενικά,
- ✚ 1 στο τραύμα και θα αναλυθεί σε άλλο κεφάλαιο και
- ✚ 1 σε θεραπεία αναστολέων.

Έγιναν αποδεκτά για τον σκοπό της παρούσας ανάλυσης και περιγράφονται τα υπόλοιπα 15 αποτελέσματα και προστέθηκαν και 3 ακόμα μετα-αναλύσεις που αναφέρονται στην αιμορραγία μετά τον τοκετό, που επιλέχθηκαν μετά από αναζήτηση στο PubMed με τους όρους “novoseven” και “obstetrics” είτε “novoseven” και “pregnancy” με τα ίδια κριτήρια και αφού απορρίφθηκε ένα αποτέλεσμα που αφορούσε ασθενείς με θρομβασθένεια Glanzmann, ένα με οδηγίες χρήσης του rFVIIa χωρίς έρευνα για την αποτελεσματικότητά του και ένα με Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη.

Η έρευνα των Kandane-Rathnayake RK et al του 2013 (1) αφορά την ανάλυση των αποτελεσμάτων από την χρήση του rFVIIa σε ακατάσχετη αιμορραγία σε χειρουργείο ανευρύσματος κοιλιακής αορτής. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι αυτοί που ανταποκρίθηκαν στην χορήγηση του rFVIIa (το 50% δεν παρουσίασε αλλαγή στην αιμορραγία με τη χορήγηση rFVIIa) είχαν σημαντικά χαμηλότερη θνησιμότητα τις πρώτες 28 ημέρες σε σχέση με αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν. Γι’ αυτό προτείνεται η χρήση του

σε περιπτώσεις που οι συμβατικές θεραπευτικές επιλογές έχουν αποτύχει και ο ασθενής είναι στα όρια της αφαίμαξης. Παρόλα αυτά η συνολική θνησιμότητα δεν φάνηκε μειωμένη μετά την χορήγηση rFVIIa.

Η έρευνα των Chavez-Tapia NC et al του 2011 (2) αφορά την ηπατεκτομή και την μεταμόσχευση ήπατος. Τα αποτελέσματα είναι ότι καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ της χορήγησης rFVIIa και της χορήγησης εικονικού φαρμάκου ούτε όσον αφορά την θνησιμότητα, ούτε την ανάγκη για ερυθρά αιμοσφαίρια, ούτε τις σοβαρές ανεπιθύμητες επιπλοκές, ούτε τις θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Επίσης καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην διάρκεια νοσηλείας, ούτε συνολικά, ούτε κατά χειρουργείο, ούτε κατά δόση (άνω ή κάτω των 40 μg/kg). Παρατηρήθηκε μόνο μια οριακή επίδραση στην ανάγκη για ερυθρά αιμοσφαίρια στις χαμηλές δόσεις.

Η έρευνα των Elgafy H et al του 2010 (3) αναλύει την αποτελεσματικότητα των μέτρων για την μείωση της αιμορραγίας σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης, με βασικότερη την σπονδυλοδεσία. Για τον rFVIIa καταλήγει ότι δεν φάνηκε κάποια μείωσή στην ανάγκη για μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων ανεξάρτητα από την δόση.

Η έρευνα των Despotis G et al του 2009 (4) αφορά την πρόγνωση και τη διαχείριση της αιμορραγίας στην καρδιοχειρουργική. Η αναφορά για τον rFVIIa αφορά σε έρευνες που μελετάνε την χρήση του rFVIIa σε σοβαρές απειλητικές για την ζωή αιμορραγίες που δεν ανταποκρίνονται στις κλασσικές θεραπείες αιμόστασης. Τα αποτελέσματα δείχνουν την αποτελεσματικότητα του rFVIIa με σημαντική μείωση των απαιτήσεων μετάγγισης και της απώλειας αίματος και παρόλο που κάποιες έρευνες δείχνουν κάποια αύξηση των επιπλοκών, η συνολική βιβλιογραφία δεν δείχνει κάποια αύξηση επιπλοκών ή των ποσοστών θνησιμότητας.

Η έρευνα των Zangrillo A et al του 2009 (5) αφορά επίσης την χρήση του rFVIIa στην καρδιοχειρουργική, η οποία σχετίζεται με μια μη σημαντική μείωση για ανάγκη επιπλέον χειρουργικής αντιμετώπισης μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, καθώς και την ανάγκη για μετάγγιση αίματος. Παρατηρήθηκε όμως και μία τάση για αύξηση των περιεγχειρητικών επιπλοκών με βασικότερη το εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η έρευνα των Hsia CC et al του 2008 (6) αφορά γενικά την χρήση του rFVIIa σε ασθενείς χωρίς αιμορροφιλία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με χρήση rFVIIa

χρειάστηκαν σημαντικά λιγότερες μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ αναφέρεται ότι η μείωση ήταν σημαντική σε άτομα που πήραν δόση ≤ 90 $\mu\text{g/kg}$ και όχι σε άτομα με μεγαλύτερη δόση. Υπήρχε επίσης σημαντική διαφορά σε άτομα που ο rFVIIa χορηγήθηκε μία φορά και όχι σε περισσότερες δόσεις, ενώ δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ θεραπευτικής και προφυλακτικής χορήγησης. Η θνησιμότητα μειώθηκε σημαντικά σε θεραπευτική χορήγηση αλλά όχι σε προφυλακτική. Τα αποτελέσματα έδειξαν όμως μια πιθανή αύξηση (της τάξης του 1%) στις θανατηφόρες θρομβοεμβολικές επιπλοκές αρτηριακής αιτιολογίας, καμία αύξηση στις φλεβικές αιτιολογίας. Καταλήγει λοιπόν στην σύσταση για περαιτέρω έρευνα στην χορήγηση μιας μόνο δόσης για θεραπευτική χρήση σε τυπική δοσολογία σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμμένουσας αιμορραγίας παρά την καθορισμένη αντιμετώπιση.

Η έρευνα των Birchall J et al του 2008 (7) αφορά την αποτροπή και αντιμετώπιση της αιμορραγίας σε μη αιμορροφίλικους ασθενείς. Ενώ αρχικά το συμπέρασμα σε διάφορες μελέτες με διάφορες δόσεις από 5 ως 400 $\mu\text{g/kg}$ ήταν σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς που πήραν μια δόση 40 $\mu\text{g/kg}$, σε σχέση με αυτούς που πήραν εικονικό φάρμακο, τελικά σε μεταγενέστερη φάση με ανάλυση και άλλων μελετών δεν φάνηκε σημαντική διαφορά σε σχέση με εικονικό φάρμακο, ενώ παρουσιάζεται και μια αύξηση στις θρομβοεμβολικές επιπλοκές, όχι στατιστικά σημαντική αλλά που δε μπορεί όμως να αγνοηθεί.

Η έρευνα των Ranucci M του 2008 (8) αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του rFVIIa σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις. Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, η έρευνα κατέδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν rFVIIa είχαν μικρότερο ρίσκο υποβολής σε αλλογενή μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, μείωση που παραμένει σημαντική, παρόλο που τα δεδομένα παρουσιάζουν ένα βαθμό ετερογένειας και μεροληψίας στην δημοσίευση, ακόμα και μετά την προσαρμογή τους. Σε περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν δόση άνω των 50 $\mu\text{g/kg}$ καθώς και η υποκατηγορία των 80 $\mu\text{g/kg}$ είχαν σημαντική μείωση, ενώ σε αυτούς που λάμβαναν δόση κάτω των 50 $\mu\text{g/kg}$ δεν υπήρχε διαφορά. Η σχέση κόστους ωφέλειας συμφέρει μόνο σε περιπτώσεις ανάγκης πολύ μεγάλων ποσοτήτων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Όσον αφορά την ασφάλεια, τα αποτελέσματα δεν έδειξαν κάποια στατιστικώς σημαντική επίπτωση της θεραπείας με rFVIIa στην θνησιμότητα ή στην αύξηση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών.

Η έρευνα των von Heymann C et al του 2008 (9) αφορά την χρήση του rFVIIa στην θεραπεία της αιμορραγίας σε μείζονα χειρουργεία κοιλίας, αγγειοχειρουργικές και ουρολογικές επεμβάσεις. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι στο 73,2% αυτών που χορηγήθηκε rFVIIa, παρουσιάστηκε μείωση της αιμορραγίας καθώς και σημαντική αύξηση της πιθανότητας επιβίωσης, χωρίς ωστόσο να παρουσιαστεί αύξηση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών.

Η έρευνα των Warren OJ et al του 2008 (10) αφορά την αγγειοχειρουργική. Στο ερώτημα αν θα μπορούσε ο rFVIIa να αποτελέσει λύση στην σοβαρή αιμορραγία, η απάντηση δεν είναι ξεκάθαρη. Ενώ η πλειοψηφία των άρθρων αναφέρει κάποια μείωση στην απώλεια αίματος, δεν προέκυψαν ωστόσο στατιστικά σημαντικά στοιχεία για αυτό. Τα στοιχεία για την αύξηση ή μείωση των επιπλοκών είναι επίσης ασαφή. Καταλήγει λοιπόν στο συμπέρασμα ότι αξίζει περαιτέρω διερεύνηση, αλλά δεν προτείνει την χρήση του rFVIIa.

Η έρευνα των Rose L του 2007 (11) αφορά γενικά στην χρήση του rFVIIa εκτός ενδείξεων. Τα αποτελέσματά της δείχνουν ότι ο rFVIIa, συνολικά φαίνεται αποτελεσματικός στον έλεγχο ακατάσχετης αιμορραγίας και στην ανάγκη για χρήση προϊόντων αίματος, βελτιώνει ακόμα την πηκτική εικόνα του ασθενούς, ο οποίος παρουσιάζει καλύτερη μετααιμορραγική πορεία. Έδειξε όμως και μια ελαφριά, όχι όμως στατιστικά σημαντική, αύξηση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών, πχ οριακή αύξηση αγγειακού εγκεφαλικού στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Η έρευνα των Franchini M et al του 2007 (12) αφορά στον πιθανό ρόλο του rFVIIa στην αίματο-ογκολογική αιμορραγία. Με βάση το γεγονός ότι τα δεδομένα που αναλύθηκαν συλλέχθηκαν κυρίως από μη ελεγχόμενες μελέτες και περιστατικά, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει πιθανό όφελος από την χρήση του rFVIIa σε εμμένουσες αιμορραγίες σε αίματο-ογκολογικές διαταραχές, προτείνοντας έτσι την περαιτέρω έρευνα και για την αιμορραγία και για τον καθορισμό της κατάλληλης δόσης, με παράλληλο έλεγχο των θρομβοεμβολικών επιπλοκών.

Η έρευνα των Warren O et al του 2007 (13) αφορά στην χρήση του rFVIIa στην καρδιοχειρουργική. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο rFVIIa έχει πιθανά θετικό ρόλο στον έλεγχο απειλητικών για την ζωή εμμενουσών αιμορραγιών, που αφορούν στην καρδιοχειρουργική. Η δόση που συνίσταται είναι 90 $\mu\text{g/kg}$. Απαιτείται όμως

αναλυτικότερος έλεγχος. Δεν υπάρχουν στοιχεία για να υποστηρίξουν την προφυλακτική χρήση του rFVIIa. Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επιπλοκών δεν φαίνεται να αυξάνει.

Η έρευνα των Scarpelini S et al του 2006 (14) αφορά στον rFVIIa και τον χειρουργικό ασθενή. Η έρευνα καταλήγει ότι οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς με ακατάσχετη μαζική αιμορραγία παρουσίασαν σημαντική μείωση της απώλειας αίματος και ότι παρά την έλλειψη καλύτερων αποδείξεων, τα εξαιρετικά αποτελέσματα δείχνουν να δικαιολογούν την εκτός ενδείξεων χρήση του rFVIIa σε μη στεφανιαία καρδιοχειρουργική με χρήση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Όσον αφορά στις επιπλοκές, δεν παρατηρήθηκε αύξηση, με εξαίρεση μόνο κάποια αύξηση της νεφρικής δυσλειτουργίας. Στην χειρουργική ήπατος, ενώ τα πρώιμα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο rFVIIa είναι πολύ αποτελεσματικός στον έλεγχο αιμορραγιών σε επεμβατικές διαδικασίες όπως ERCP ή βιοψία ήπατος, κλπ, αναλυτικότερες τυχαιοποιημένες μελέτες δεν έδειξαν παρόμοια ενθαρρυντικά αποτελέσματα και δεν υποστηρίζουν την προφυλακτική χρήση του rFVIIa στην χειρουργική ήπατος ή στην θεραπεία της αιμορραγίας του ανώτερου πεπτικού. Στην νευροχειρουργική οι μελέτες έδειξαν ότι παρά την σημαντική αύξηση των συμβάντων θρομβοεμβολικών επιπλοκών, οι ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που θεραπεύτηκαν με rFVIIa, παρουσίασαν μικρότερη ογκομετρική αύξηση του αιματώματος, αυξημένο λειτουργικό αποτέλεσμα και μικρότερη θνησιμότητα, με αποτέλεσμα να γίνει αποδεκτός ο rFVIIa ως θεραπεία για την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία στην Βόρεια Αμερική. Οι ενδείξεις δείχνουν ότι η χρήση του rFVIIa ίσως μειώνει την περιεγχειρητική αιμορραγία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτικές προστατεκτομές. Ασθενείς που πήραν δόσεις 20 έως 40 $\mu\text{g/kg}$ είχαν σημαντική μείωση της απώλειας αίματος ενώ ασθενείς σε μεγαλύτερη δόση δεν χρειάστηκαν μετάγγιση αίματος, χωρίς σημαντική διαφορά στις ανεπιθύμητες επιπλοκές. Στην ορθοπεδική, η προφυλακτική χορήγηση δόσης 90 $\mu\text{g/kg}$ δεν έδειξε να βοηθάει στην επανορθωτική χειρουργική καταγμάτων λεκάνης ή κοτύλης, ενώ έδειξε μείωση της περιεγχειρητικής αιμορραγίας και της ανάγκης μετάγγισης σε χειρουργεία σκολίωσης. Στην γυναικολογία, τα δεδομένα δεν καταδεικνύουν τη χρησιμότητα χορήγησης του rFVIIa, ενώ απαιτείται περαιτέρω έρευνα. Τέλος, η μέχρι τώρα εμπειρία καταδεικνύει ότι ο rFVIIa είναι ασφαλές, ενώ τονίζεται σαφώς ότι αποτελεί συμπληρωματικό φάρμακο και όχι υποκατάστατο για τις ήδη υπάρχουσες θεραπείες.

Η έρευνα των Levi M et al του 2005 (15) αφορά στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια του rFVIIa στη θεραπεία σοβαρών αιμορραγιών. Έδειξε ότι σε ασθενείς με

παθήσεις του ήπατος δόση rFVIIa 5 έως 80 µg/kg διορθώνει άμεσα την παράταση του χρόνου προθρομβίνης (PT), δόση 100 µg/kg μειώνει στο μισό το ποσοστό των ασθενών, των οποίων η αιμορραγία δε μπορούσε να ελεγχθεί. Δόση 80 µg/kg σε μεταμόσχευση ήπατος μείωσε τις απαιτήσεις για μεταγγίσεις, ενώ σε ηπατεκτομές μείωσε τόσο την απώλεια αίματος, όσο και τις μετεγχειρητικές μεταγγίσεις αίματος. Σε προστατεκτομές μια δόση 40 µg/kg στην αρχή της εγχείρησης μείωσε κατά 50% την απώλεια αίματος και εξάλειψε την ανάγκη μετάγγισης αίματος (που ήταν στο 60%), ενώ δόση της τάξεως των 20 µg/kg παρουσίασε μικρότερη αλλά επίσης σημαντική μείωση στην απώλεια αίματος.

Η έρευνα των Leighton BL et al του 2011 (16) αφορά στην χρήση του rFVIIa σε ασθενείς με εμβολή αμνιακού υγρού. Οι ασθενείς με εμβολή αμνιακού υγρού στους οποίους χορηγήθηκε rFVIIa για την θεραπεία της αιμορραγίας μετά τον τοκετό, είχαν χειρότερα αποτελέσματα από τους ασθενείς στους οποίους δεν χορηγήθηκε. Για το λόγο αυτό, η χρήση του συστήνεται μόνο σε περίπτωση που η αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με μαζική αντικατάσταση συστατικών αίματος.

Η έρευνα των Franchini M et al του 2010 (17) αναφέρεται στην χρήση του rFVIIa στην αιμορραγία μετά τον τοκετό. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι με μέση δόση 81,5µg/kg ο rFVIIa είναι αποτελεσματικός στην μείωση της αιμορραγίας στο 85% των περιπτώσεων. Προτείνονται μάλιστα οδηγίες για την χορήγηση του, που περιλαμβάνουν τη χρήση του μόνο μετά από την αποτυχία των φαρμακευτικών μέσων, των μεταγγίσεων συστατικών του αίματος καθώς και τυχόν επεμβατικών μεθόδων θεραπείας, σε ενδοφλέβια δόση της τάξης των 90 µg/kg. Πριν τη χρήση απαιτείται διόρθωση των παραγόντων που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του rFVIIa, ενώ αν δεν υπάρξει ανταπόκριση, συνίσταται χορήγηση 2^{ης} δόσης σε 20 λεπτά. Αν η αιμορραγία εμμένει περαιτέρω, προτείνεται η υστερεκτομή.

Η έρευνα των Baudo F et al του 2006 (18) αφορά στην κρίσιμη αιμορραγία στην εγκυμοσύνη και καταλήγει στην χρήση του rFVIIa στην αιμορραγία μετά τον τοκετό σε δόση 90 µg/kg κάθε 2 ώρες, επί αποτυχίας των συμβατικών μεθόδων θεραπείας. Συνίσταται η χρήση κατά το δυνατόν νωρίτερα, πριν την εμφάνιση συνεπειών λόγω σοβαρής ανεξέλεγκτης αιμορραγίας. Οι σοβαρές επιπλοκές ανέρχονται στο 1%.

7 ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ NOVOSEVEN ΣΤΟ ΤΡΑΥΜΑ

Για τη μελέτη της χρήσης του NovoSeven στην χειρουργική έγινε αναζήτηση στο PubMed με τους όρους “novoseven” και “trauma” και τέθηκαν ως κριτήρια οι έρευνες να αφορούν σε ανθρώπους, η αγγλική γλώσσα και να έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία 5 χρόνια. Εμφανίστηκαν 91 αποτελέσματα εκ των οποίων απορρίφθηκαν:

- + 17 στα οποία δεν υπήρχε πρόσβαση στο πλήρες κείμενο από το πανεπιστήμιο,
- + 8 τα οποία αναφέρονταν σε αιμορροφιλικούς ασθενείς (ένα σε έλλειψη FV),
- + 2 σε συγγενείς διαταραχές των αιμοπεταλίων,
- + 8 σε παιδιατρικούς ασθενείς,
- + 4 σε αγγειοχειρουργικά περιστατικά,
- + 2 σε καρδιοθωρακικά περιστατικά,
- + 2 σε περιστατικά γενικής χειρουργικής,
- + 4 σε μαιευτικές περιπτώσεις και περιστατικά αιμορραγίας μετά τον τοκετό,
- + 3 είναι απαντήσεις σε άλλα κύρια άρθρα,
- + 3 αναφέρονται στην χορήγηση συμπλέγματος παραγόντων,
- + 2 αναφέρονται στην αιμορραγία από βαρφαρίνη ή άλλα αντιπηκτικά,
- + 1 είναι διερεύνηση μη τραυματικής αιμορραγίας,
- + 1 αναφέρεται γενικά στην εκτός ενδείξεων συνταγογράφηση,
- + 1 αναφέρεται στην ανάλυση δύο μηχανισμών δράσης του rFVIIa με βάση τον TF και με βάση τα φωσφολιπίδια και την εξάρτηση της δόσης από αυτούς,
- + 1 αναφέρεται σε αιμορραγία σε βιοψία νεφρού,
- + 1 αναφέρεται στην δράση του rFVIIa στις παραμέτρους του αίματος in vitro,
- + 1 αναφέρεται σε μη τραυματική ενδοκράνια αιμορραγία,
- + 1 αναφέρεται σε νευρολογικής φύσεως αιμορραγία,
- + 1 αναφέρεται στην μεθοδολογία της έρευνας για τον rFVIIa
- + 1 αναφέρεται στην χρήση θρομβοελαστογραφίας μαζί με rFVIIa
- + 1 αναφέρεται στην χρήση του rFVIIa στην καταλληλότητα σε δωρεά οργάνων
- + 1 αναφέρεται γενικά στην μετάγγιση παραγόντων αίματος και
- + 1 αναφέρεται γενικά στους παράγοντες της πήξης.

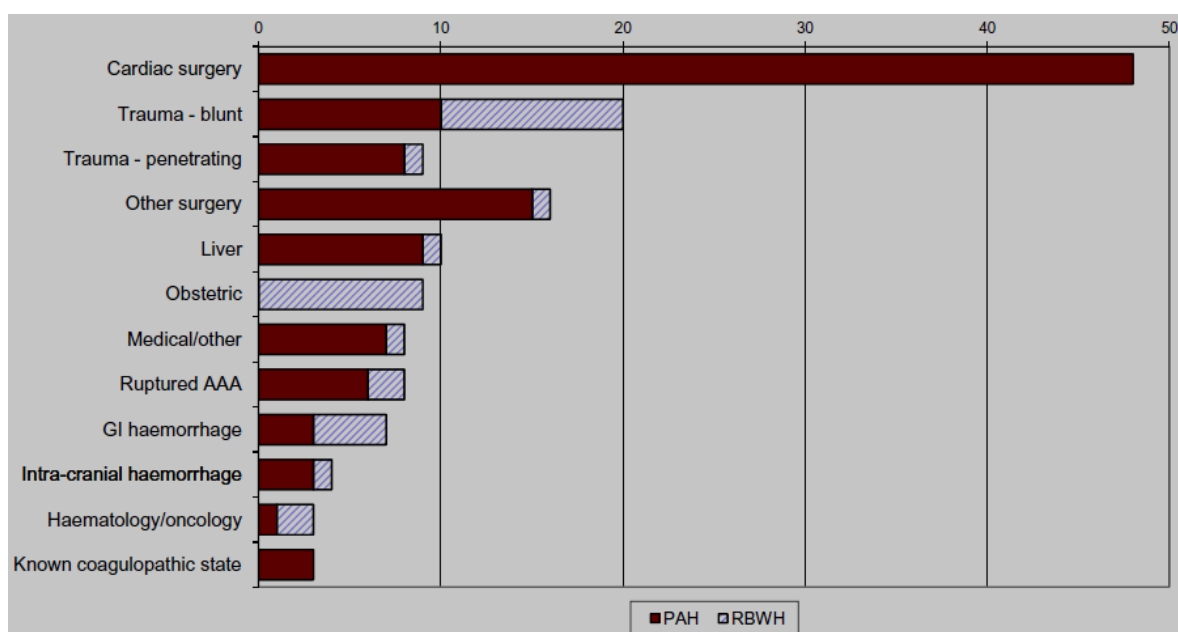
Έγιναν αποδεκτά για τον σκοπό της παρούσας ανάλυσης και περιγράφονται τα υπόλοιπα 24 αποτελέσματα. Στην έρευνα περιλαμβάνονται και τα αποτελέσματα που αναφέρονται σε τραύμα σε μάχη με την ίδια διαδικασία αναζήτησης στο PubMed με τους όρους “Novoseven” και “combat” και τα ίδια κριτήρια, όπου εμφανίζονται 2 αποτελέσματα. Το ένα περιλαμβάνεται στην έρευνα για το τραύμα και στο άλλο δεν είχε πλήρη πρόσβαση στο πλήρες κείμενο το πανεπιστήμιο.

Η έρευνα των Carr ME et al του 2013 (19) αφορά ένα ενδιαφέρον περιστατικό χρήσης του rFVIIa μετά από μια σειρά μεταγγίσεων και λοιπών ενεργειών για την επίτευξη αιμόστασης σε πολυτραυματία, πριν την απόφαση του ακρωτηριασμού. Παρόλο που οι περιπτώσεις ακρωτηριασμού λόγω αιμορραγίας είναι σπάνιες, στην συγκεκριμένη ο ασθενής, θύμα πολλαπλών πυροβολισμών, είχε ένα ανοιχτό κάταγμα βραχιονίου 3^{ου} βαθμού με κάκωση της βραχιόνιας αρτηρίας και μεγάλο έλλειμμα τμήματος του βραχιονίου. Λόγω της ραγδαίας επιδείνωσης επιχειρήθηκε χειρουργικός έλεγχος της μεγάλης αρτηριακής βλάβης, αλλά η διάχυτη αιμορραγία συνέχισε λόγω του μεγάλου ελλείμματος στο τραύμα και μετά την μετάγγιση εφτά μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών και 2 μονάδων FFP. Η χειρουργική ομάδα ειδοποιήθηκε ότι υπήρχαν ακόμα δύο μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών διαθέσιμες, ενώ η αιμορραγία συνεχιζόταν αθρόα και ο ασθενής ήταν άσφυγμος. Πάρθηκε η απόφαση για χορήγηση του rFVIIa εκτός ενδείξεων, ενώ ήταν υπό συζήτηση η σκέψη για ακρωτηριασμό. Λίγα λεπτά αργότερα η αιμορραγία μειώθηκε δραματικά και έγινε πλήρης αποκατάσταση όλων των βλαβών, με τελικό αποτέλεσμα ένα πλήρως λειτουργικό αριστερό άνω άκρο. Στη συζήτηση ο συγγραφέας συμπεραίνει ότι παρόλο που οι βελτιώσεις σε θεραπείες, tourniquets και αιμοστατικούς επιδέσμους έχουν βελτιώσει σημαντικά την κατάσταση, ωστόσο η αιμορραγία παραμένει ανεξέλεγκτο πρόβλημα στους ασθενείς με τραύμα, ενώ αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και το βασικό αναστρέψιμο παράγοντα θνητότητας στο στρατιωτικό τραύμα. Αναλύοντας τις πρόσφατες αναφορές από τραύματα σε μάχες και διαπιστώνοντας ότι δημιουργούνται πολύ γρήγορα ελλείμματα στους παράγοντες πήξης με την χρήση και την διάλυση των υγρών αναζωογόνησης, συστήνεται η μείωση χρήσης ηλεκτρολυτών και πλάσματος και η αύξηση χρήσης FFP και συμπυκνωμένων ερυθρών. Η πρόωπη αναγνώριση της θρομβοπάθειας που αναπτύσσεται στο τραύμα συνεχίζει να είναι πρόβλημα. Η συσχέτιση ενός έγκαιρου παθολογικού INR και του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με τραύμα, οδήγησε στην σύσταση για πρόωπη χρήση ενδοφλέβιων αιμοστατικών παραγόντων σε τέτοιους ασθενείς με ενεργό αιμορραγία. Ο rFVIIa δεν έχει πάρει την έγκριση του FDA για χρήση στο

τραύμα, οπότε η χρήση του σε περιπτώσεις, όπως το συγκεκριμένο περιστατικό, θεωρείται «εκτός ενδείξεων». Αν και πολλές έρευνες και ενδιαφέροντα περιστατικά, καθώς και αναφορές από το Ιράκ και το Αφγανιστάν αναφέρουν θετικά αποτελέσματα με την χρήση του rFVIIa στο τραύμα, αρκετές αναδρομικές μελέτες δεν έχουν καταφέρει να αναδείξουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ομάδων ασθενών που έλαβαν rFVIIa και ομάδων που δεν έλαβαν. Σημειώνεται όμως ότι οι ομάδες που ερευνώνται για τη χρήση του rFVIIa στο τραύμα είναι μικρές και όλες καταλήγουν ότι η χρησιμότητα του όσον αφορά την διάσωση μέλους μένει να διερευνηθεί. Το συγκεκριμένο περιστατικό αναδεικνύει την επιρροή του περιβάλλοντος και της διαθεσιμότητας αίματος στην λήψη αποφάσεων, καθώς δοκιμάστηκαν η χρήση tourniquet, οι μεταγγίσεις μέχρι εξαντλήσεως των αποθεμάτων και η χειρουργική παρέμβαση και ενώ όλα αυτά αναμφίβολα συνέβαλλαν, η αιμορραγία σταμάτησε μόνο με την χρήση rFVIIa και σώθηκε το άκρο. Οπότε ανακύπτει το ερώτημα της έγκαιρης χρήσης του rFVIIa εκτός ενδείξεων, μιας και ένας μόνο ασθενής μπορεί να εξαντλήσει τα αποθέματα αίματος και να αδυνατεί να ανταποκριθεί το νοσοκομείο στην προσέλευση άλλων τραυματιών. Γι' αυτό και προτάθηκε η ύπαρξη μικρού αποθέματος rFVIIa σε αντίστοιχα τμήματα για έγκαιρη χορήγηση σε ανάλογες περιπτώσεις, ανάλογα με την κρίση του θεράποντα ιατρού.

Η έρευνα των Donovan PJ et al του 2013 (20) είναι μια αναδρομική ανασκόπηση για την χρήση του rFVIIa σε δύο τριτοβάθμια νοσοκομεία στο Queensland. Στην Αυστραλία οι ενδείξεις για την χρήση του rFVIIa είναι η αιμορροφιλία, η συγγενής έλλειψη FVII και η θρομβασθένεια Glanzmann. Η χρήση στην χειρουργική και στο τραύμα, αν και αυξανόμενη, θεωρείται εκτός ενδείξεων. Η μεγαλύτερη χρήση εκτός ενδείξεων έγινε σε καρδιοχειρουργικά χειρουργεία, όπου οι μελέτες έδειξαν μείωση στις απαιτήσεις για μετάγγιση και σημαντική μείωση για επανεγγείωση. Οι μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες έγιναν για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας στο τραύμα. Στις μελέτες αυτές δόση 200 $\mu\text{g/Kg}$ δόθηκε μετά από μετάγγιση οχτώ μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών, ακολουθούμενη από δόση 100 $\mu\text{g/Kg}$ σε μια και τρεις ώρες. Στην ομάδα που είχε υποστεί αμβλύ τραύμα έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση στις ανάγκες μετάγγισης και μικρή μείωση στα επεισόδια οξέος αναπνευστικού συνδρόμου. Δεν φάνηκε κάποια διαφορά στον αερισμό, στις ημέρες χωρίς εντατική φροντίδα και στα ποσοστά θνησιμότητας. Μια μικρή μελέτη περιστατικών έδειξε παρόμοια μείωση των αναγκών μετάγγισης και σε δόση 40 $\mu\text{g/Kg}$. Μια άλλη μελέτη χρηματοδοτούμενη από βιομηχανία σταμάτησε πρόωρα, όταν τα πρώτα αποτελέσματα δεν έδειχναν στατιστικά σημαντική μείωση στα ποσοστά

θνησιμότητας. Σε κίρρωση του ήπατος και μαιευτικές αιμορραγίες οι μελέτες δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά, παρουσιάζοντας όμως ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυξημένες δόσεις οδηγούν σε αύξηση του ποσοστού αρτηριακών θρομβώσεων. Λόγω λοιπόν της αβεβαιότητας και του αυξημένου κόστους, στα δύο αυτά ιδρύματα οι οδηγίες που ακολουθούνται είναι η χορήγηση μίας μόνο δόσης των 50 μg/Kg εφάπαξ. Αν και η χορήγηση έγκειται στην διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού, συνιστώνται το μέγιστο δύο δόσεις. Η χορήγηση εγκρίνεται σε περιπτώσεις σοβαρής αιμορραγίας με αυξημένες ανάγκες μετάγγισης, παρά τις προσπάθειες για αιμόσταση και μετά από χορήγηση οχτώ η περισσότερων φιαλών συμπυκνωμένων ερυθρών, αιμοπεταλίων ή φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και τη διόρθωση της οξείδωσης και της υποθερμίας.



Σχήμα 3: Συχνότητα χορήγησης rFVIIa στα PAH και RBWH

Οι οδηγίες αυτές είναι παρόμοιες με αυτές της Καναδικής Εθνικής Συμβουλευτικής Επιτροπής του 2008. Η πιο συχνή ένδειξη χορήγησης του rFVIIa ήταν οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με ποσοστό 48,33%, με δεύτερη το τραύμα με ποσοστό 29,20%. Το μεγαλύτερο ποσοστό έλαβε μία δόση, ενώ δεν φάνηκε σημαντική διαφορά μείωσης της αιμορραγίας σε αυτούς που έλαβαν τρεις ή περισσότερες δόσεις. Μόνο στο 10,3% των περιπτώσεων χορηγήθηκε βάσει των οδηγιών των ιδρυμάτων και το 35,1% συμμορφώθηκε στις οδηγίες για την δοσολογία. Στη συζήτηση καταλήγει ότι στην καρδιοχειρουργική υπάρχουν αξιόπιστες ενδείξεις χρήσης, αρκεί να λάβουμε υπόψη ότι η μεγάλη ηλικία των ασθενών καθώς και πιθανά συνοδά προβλήματα υγείας, μπορεί να

αλλοιώσουν την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της έρευνας. Στη χρήση του rFVIIa στο τραύμα και τις λοιπές ενδείξεις, παρόλο που οι έρευνες δεν δείχνουν στατιστικά σημαντική βελτίωση είναι δικαιολογημένη και αποδεκτή η χρήση του rFVIIa, λόγω των υψηλών ποσοστών θνησιμότητας των ανεξέλεγκτων αιμορραγιών, που δικαιολογεί στον θεράποντα ιατρό κάθε πιθανή βοηθητική παρέμβαση παρά την έλλειψη αποδείξεων. Η αύξηση στις αρτηριακές θρομβώσεις είναι μικρή στην ομάδα αυτή, πιθανόν λόγω του θανάτου από άλλη αιτία οπότε δεν ανευρίσκεται και λόγω του συνήθως πιο νεαρού της ηλικίας. Τέλος να αναφέρουμε ότι οι έρευνες στα δύο αυτά νοσοκομεία έχουν περιορισμούς λόγω της έλλειψης ομάδας ελέγχου και του σχετικά μικρού αριθμού των συμμετεχόντων. Χρειάζεται τέλος προσοχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων λόγω αμφιβολιών σε κάποιες περιπτώσεις στην τήρηση των οδηγιών χορήγησης των νοσοκομείων και στην ακριβή δοσολογία λόγω ελλείψεως ακριβών στοιχείων βάρους και των διαφόρων συνοδών προβλημάτων. Συμπερασματικά συνίσταται η εκτός ενδείξεων χορήγηση του rFVIIa αλλά με πιο πιστή τήρηση των οδηγιών για την χορήγησή του.

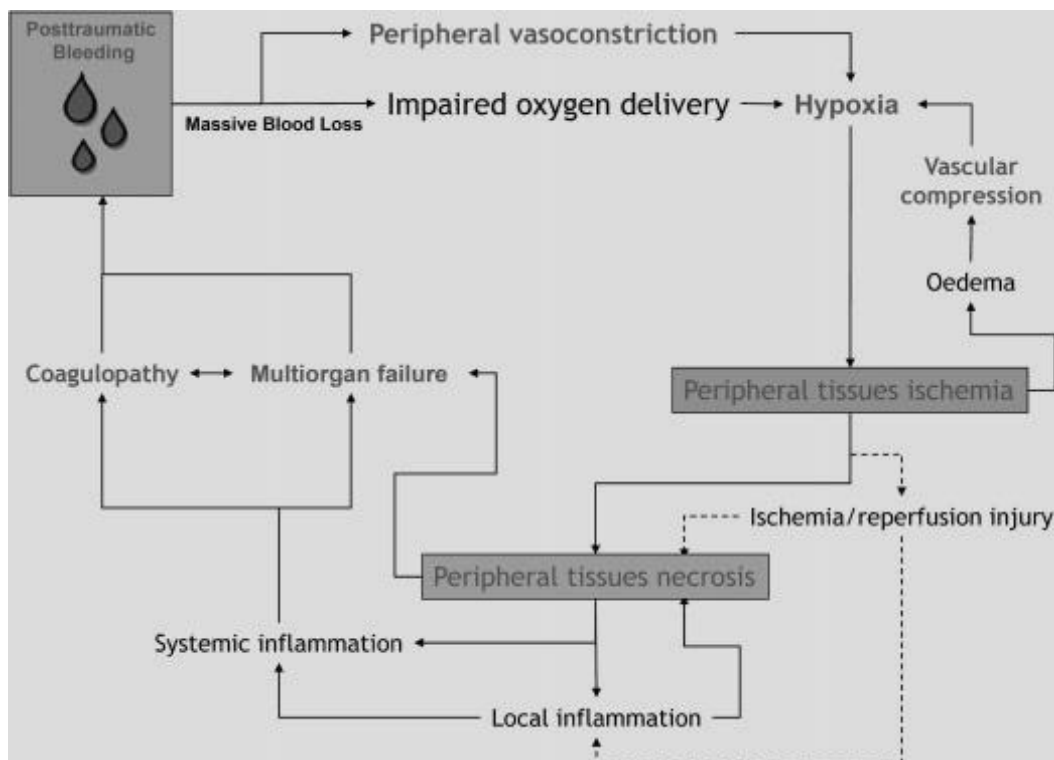
Η έρευνα των Lippi G et al του 2013 (21) είναι μια έρευνα για την μαζική μετατραυματική αιμορραγία. Οι αιμορραγίες ταξινομούνται σε 4 κατηγορίες:

- ✚ κατηγορία I με απώλεια κάτω του 15% του συνολικού όγκου αίματος,
- ✚ κατηγορία II με απώλεια 15 – 30% με αγχώδη κατάσταση, μειωμένη αρτηριακή πίεση και αύξηση της συχνότητας παλμών,
- ✚ κατηγορία III με απώλεια 30 – 40% με συγχυτική κατάσταση και σημαντικά μειωμένη αρτηριακή πίεση και αυξημένη συχνότητα παλμών και
- ✚ κατηγορία IV με απώλεια άνω του 40% που θεωρείται προθανάτια κατάσταση.

Η μαζική αιμορραγία έχει οριστεί ποικιλοτρόπως είτε ανάλογα με την απώλεια σε σχέση με τον ολικό όγκο αίματος, είτε το βάρος του σώματος, είτε το ρυθμό απώλειας, αλλά με πιο αξιόπιστο την απώλεια σε σχέση με την αλλαγή του αιματοκρίτη. Βιολογικά η αιμορραγία είναι αποτέλεσμα της διαταραχής της πρωτογενούς, της δευτερογενούς αιμόστασης ή και των δύο. Σε αυτές περιλαμβάνονται και διάφορες κληρονομικές ή επίκτητες θρομβοπάθειες ή ελλείψεις παραγόντων που επιδεινώνουν δραματικά την αιμοστατική λειτουργία. Σε σοβαρό τραυματισμό η μαζική αιμορραγία είναι η κύρια αιτία θανάτου (δεύτερη μετά το τραύμα κρανίου) η οποία φτάνει σε ποσοστά θνησιμότητας άνω του 40%, με συνοδές διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού να ανεβάζουν το ποσοστό στο 50%. Η διαχείριση της θεραπείας της μετατραυματικής αιμορραγίας χωρίζεται σε τέσσερις

ενότητες. Πρώτη είναι η χειρουργική διαχείριση της βλάβης, όπου έγκειται στην ελαχιστοποίηση του χρόνου από την προσέλευση στο ΤΕΠ και την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της υποκείμενης βλάβης που προκαλεί την αιμορραγία, με βασικότερη την χειρουργική αποκατάσταση και την ταυτόχρονη διαχείριση του σοκ. Η διαχείριση του αιμορραγικού σοκ πρέπει να κατευθύνεται στην βελτιστοποίηση της αιμάτωσης και της οξυγόνωσης των ζωτικών οργάνων. Δεύτερη ενότητα είναι η χορήγηση υγρών, όπου ενώ τα τελευταία 50 χρόνια είναι κοινή πρακτική η χορήγηση άφθονων ενδοφλεβίων υγρών, σήμερα είναι διφορούμενη η χορήγηση τους πριν την επίτευξη αιμόστασης και γιατί επιτείνουν την αιμορραγία και γιατί μπορεί να διαλύσουν όποιος θρόμβους έχουν δημιουργηθεί στην διαδικασία περιορισμού της αιμορραγίας και γιατί επιτείνουν το ήδη υπάρχον έλλειμμα παραγόντων πήξης. Προτιμώνται γενικότερα τα κολλοειδή διαλύματα. Τρίτη ενότητα είναι τα συστατικά του αίματος όπου βοηθούν στον στόχο της διατήρησης ικανοποιητικής οξυγόνωσης των ιστών χωρίς τα αρνητικά της υπερφόρτωσης και της αραιώσης, οπότε ο προσανατολισμός έγκειται στην χορήγηση παραγόντων αίματος που βελτιώνουν την οξυγόνωση χωρίς να επιτείνουν την αιμορραγία. Η χορήγηση ερυθρών αιμοσφαιρίων, όμως, για παράδειγμα εμπλέκεται με το σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων. Το είδος των υγρών και η ποσότητα που πρέπει να χορηγούνται μένουν ακόμα να διερευνηθούν. Τελευταία ενότητα αλλά όχι λιγότερο σημαντική είναι η αποκατάσταση της φυσιολογικής αιμόστασης, η οποία συνήθως επιτυγχάνεται με την χορήγηση αιμοπεταλίων, αντιϊνδοδολυτικών παραγόντων ή προθρομβωτικών παραγόντων, όπως φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ή rFVIIa. Η χορήγηση αιμοπεταλίων είναι αποδοτική σε επάλληλες τραυματικές θρομβοπάθειες, αλλά τα αιμοπετάλια αυτά έχουν μειωμένη θρομβωτική λειτουργία. Η χορήγηση τρανσανεμικού οξέος έδειξε 32% μείωση στη θνητότητα αν χορηγηθεί την πρώτη ώρα από τον τραυματισμό, ελάχιστη σε 1-3 ώρες ενώ είναι επιβλαβής αν χορηγηθεί μετά την 3^η ώρα. Παρόλο που δεν είναι αποτελεσματικό στην μαζική αιμορραγία, είναι σχετικά φτηνό και ασφαλές και εύκολα χρησιμοποιούμενο φάρμακο που είναι αποτελεσματικό σε μέτριου βαθμού αιμορραγίες. Η χρήση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος έχει επιβεβαιωθεί σε αρκετές μελέτες με αποτέλεσμα να προτείνεται η χρήση του σε αναλογία 1:1 σε σχέση με τα συμπυκνωμένα ερυθρά από το 2:3 που ήταν παλαιότερα, παρόλο που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για οξύ αναπνευστικό σύνδρομο και σύνδρομο ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων. Ο rFVIIa για να επάγει την πήξη απαιτεί την ύπαρξη λειτουργικών αιμοπεταλίων, ενώ η οξειδωση μειώνει την δραστηριότητά του. Μια πολυκεντρική, πολυεθνική, διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II το 2005 έδειξε σημαντική μείωση στις ανάγκες μετάγγισης ερυθρών με την

χορήγηση rFVIIa σε αμβλύ τραύμα και όχι σε διεισδυτικό και καμία διαφορά στην θνησιμότητα, ενώ μια αντίστοιχη φάσης III δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στην θνησιμότητα, στα ανεπιθύμητα συμβάντα, στην ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων στα θρομβοεμβολικά επεισόδια ή στην διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Παρά το γενικότερο ευνοϊκό ασφαλές προφίλ του rFVIIa, παραμένουν ανησυχίες για την χρήση του. Τονίζεται ότι οι ασθενείς έλαβαν δόσεις των 90 $\mu\text{g/Kg}$ όπως συνίσταται στην αιμορροφιλία, παρόλο που διαφέρει σημαντικά ο μηχανισμός αιμορραγίας και οι συνθήκες όπως η υποθερμία και η αιμοαραίωση.



Σχήμα 4: Παθοφυσιολογία της μετατραυματικής αιμορραγίας

Σε αντίστοιχα αποτελέσματα κατέληξε και η Γερμανική Εταιρεία Χειρουργικής Τραύματος και άλλες έρευνες οι οποίες παρατήρησαν σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα του rFVIIa σε σχέση με το pH, την αιμοσφαιρίνη, τον αριθμό αιμοπεταλίων, κλπ οδηγώντας έτσι σε νομιμοποίηση της πρώιμης χρήσης του rFVIIa σε τραυματικό αιμορραγικό σοκ με συγκεκριμένο αλγόριθμο. Σε άλλη έρευνα με 54 ασθενείς με απειλητική για τη ζωή αιμορραγία από πολλαπλά τραύματα τα αποτελέσματα της χρήσης του rFVIIa ήταν ευεργετικά και στα ποσοστά θνησιμότητας και στις ανάγκες μεταγγίσεων και στο κόστος νοσηλείας. Πιο πρόσφατα σε αναζητήσεις σε διεθνείς βάσεις ιατρικών δεδομένων σε 29 επιλεγμένες μελέτες δεν φάνηκε όφελος στην θνησιμότητα, αλλά φάνηκε μια τάση μείωσης των αναγκών σε μεταγγίσεις ερυθρών και μείωσης της απώλειας

αίματος, τάση η οποία συνήθως υπερκαλυπτόταν από τον κίνδυνο αύξησης των αρτηριακών θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Σε 13 μελέτες φάνηκε όφελος και στα ποσοστά θνησιμότητας, όφελος που πάλι εξισορροπήθηκε από την αύξηση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Οι επίσημες Ευρωπαϊκές Οδηγίες συστήνουν να συζητηθεί η χρήση του rFVIIa σε μείζονα αιμορραγία σε αμβλύ τραύμα, αν επιμένει μετά τις προβλεπόμενες απόπειρες ελέγχου της αιμορραγίας και τον καλό χειρισμό των παραγόντων αίματος. Συμπερασματικά, δεν ενδείκνυται η εκτός ενδείξεων χρήση του rFVIIa προφυλακτικά, ενώ και θεραπευτικά υπάρχουν αμφιβολίες λόγω της μη επιβεβαιωμένης χρησιμότητας και του κινδύνου θρομβοεμβολικών επιπλοκών, γι' αυτό προτείνεται η συζήτηση για χρήση σε ειδικές περιστάσεις.

Η έρευνα των Koh YR et al του 2012 (22) αφορά μια μελέτη για την αξιολόγηση της θεραπείας με rFVIIa σε μαζική αιμορραγία σε ασθενείς με πολλαπλά τραύματα. Η μελέτη αφορά ασθενείς που προσήλθαν στο Τμήμα Επειγόντων του Εθνικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Pusan στην Κορέα για το διάστημα μεταξύ του Ιανουαρίου του 2007 και του Δεκεμβρίου του 2010. Στην μελέτη χορηγήθηκε rFVIIa σε όσους πληρούσαν δύο κριτήρια, είχαν μαζική αιμορραγία λόγω πολλαπλού τραύματος με αποτέλεσμα αιμορραγικό σοκ και αρτηριακή πίεση $<90\text{mmHg}$ και αυξημένες ανάγκες μεταγγίσεων. Συνολικά προσήλθαν 214 ασθενείς στο διάστημα που μελετήθηκε, από τους οποίους 70 έλαβαν πάνω από 8 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών (ΜΣΕ) και από αυτούς τελικά για την μελέτη με βάση τα κριτήρια που ετέθησαν επιλέχθηκαν 18 ασθενείς που έλαβαν rFVIIa (1^η ομάδα) ενδοφλέβια σε δόση 240 KIU και 36 που δεν έλαβαν (2^η ομάδα). Στην 1^η ομάδα η αναλογία ανδρών γυναικών ήταν 2:1 και η μέση ηλικία 45,9 χρονών, ενώ στην 2η η αναλογία ήταν 3:1 και η μέση ηλικία 48,7 έτη. Ο μέσος χρόνος προσέλευσης στο ΤΕΠ μετά το ατύχημα ήταν 3,3 ώρες. Στην 1^η ομάδα οι ανάγκες για μετάγγιση ΜΣΕ πριν και μετά τη χορήγηση στο πρώτο 24ωρο μειώθηκαν σημαντικά, ενώ στην 2^η παρέμειναν ίδιες. Στην πρώτη ομάδα η αιμοσφαιρίνη αυξήθηκε μετά από 3 ώρες, ενώ στην 2^η μειώθηκε. Ο αριθμός αιμοπεταλίων μειώθηκε και στις δύο ομάδες με σημαντικά μικρότερη μείωση στην 1^η ομάδα, οι PT και aPTT στην 2^η ομάδα επιμηκύνθηκαν τις πρώτες 3 ώρες, ενώ στην 1^η μετά από 6 ώρες είχαν επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα. Στην 1η ομάδα τα κλινικά αποτελέσματα έδειξαν ότι η παραμονή στην μονάδα ήταν κατά μέσο όρο 10,5 μέρες, έναντι 27 της 2^{ης}, η παραμονή στο νοσοκομείο 27,1 μέρες έναντι 65,1, η θνησιμότητα το πρώτο 24ωρο 5,6% έναντι 11,1% και η θνησιμότητα τις πρώτες 30 ημέρες 27,8% και στις δύο ομάδες. Θανατηφόρες θρομβοεμβολικές επιπλοκές δεν συνέβησαν σε καμία ομάδα.

Παρόλο που στην 1^η ομάδα μειώθηκαν οι μεταγγίσεις και η παραμονή στο νοσοκομείο με αποτέλεσμα την εξοικονόμηση χρημάτων, το τελικό αποτέλεσμα συνυπολογίζοντας και το κόστος του rFVIIa, δεν είναι τελικά αποδοτικό από οικονομικής απόψεως. Συγκρίνοντας τους ασθενείς που ήταν ζωντανοί 30 ημέρες μετά την εισαγωγή, καταλήγουμε ότι η μεγάλη ηλικία, η μικρότερη αρχική συστολική πίεση, η οξειδωση, τα υψηλότερα επίπεδα του γαλακτικού οξέος, η παράταση των χρόνων PT και aPTT και οι μαζικές μεταγγίσεις ΜΣΕ και φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP) είναι στατιστικά σημαντικοί αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση των ασθενών με πολλαπλά τραύματα και απειλητική για τη ζωή αιμορραγία. Στη συζήτηση αναφέρεται ότι πολλές μελέτες έδειξαν θετικά αποτελέσματα για την χρήση του rFVIIa, όπως για παράδειγμα οι Martinowitz, Dutton και Mayo σε δικές τους μελέτες. Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε μια μείωση της τάξης των 4 με 8 μονάδων ΜΣΕ και FFP με την χρήση rFVIIa, χωρίς διαφορά στον αριθμό των αιμοπεταλίων. Ενώ αναφέρονται 3 μελέτες που καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η χρήση rFVIIa μετά από μετάγγιση 14 μονάδων ΜΣΕ επιφέρει κλινικά αποτελέσματα και είναι και οικονομικά αποδοτική, η συγκεκριμένη μελέτη καταλήγει στο ίδιο συμπέρασμα μετά από την μετάγγιση 8 μονάδων. Πολλές μελέτες έδειξαν μείωση στις ανάγκες μεταγγίσεων (για παράδειγμα Boffard και Rizzoli), ενώ άλλοι όπως οι Martinowitz και Michaelson κατέληξαν σε οδηγίες.

	rFVIIa-treated (N = 18)	rFVIIa-untreated (N = 36)	P value
Within the first 24 hr			
pRBCs (units)	14.2 (± 5.9)	19.6 (± 7.1)	0.0052
FFP (units)	11.0 (± 7.9)	14.9 (± 7.1)	0.0254
PLT (units)	7.5 (± 8.9)	11.3 (± 9.9)	0.1334
During the entire hospital stay			
pRBCs (units)	19.8 (± 7.8)	26.7 (± 11.2)	0.0113
FFP (units)	14.4 (± 10.2)	21.8 (± 13.5)	0.0250
PLT (units)	16.6 (± 18.2)	24.6 (± 24.1)	0.1520

Σχήμα 5: Μεταγγιζόμενες μονάδες τις πρώτες 24 ώρες και καθόλη τη διάρκεια νοσηλείας.

Τελικά, ενώ η μελέτη (και αρκετές άλλες) δείχνει ότι η χορήγηση rFVIIa φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα από κλινικής απόψεως, δεν έχει διαφορά στο συνολικό κόστος λόγω της ακριβής τιμής του rFVIIa. Συμπερασματικά η μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση rFVIIa θα μπορούσε να είναι χρήσιμη ως συμπληρωματική θεραπεία για να βελτιώσει τα κλινικά αποτελέσματα, να μειώσει την θνησιμότητα του πρώτου 24ώρου, το κόστος των

μεταγγίσεων και της παραμονής στο νοσοκομείο και τις ανάγκες σε μεταγγίσεις σε ασθενείς με πολλαπλά τραύματα και απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, παρόλο που δε μειώνει την θνησιμότητα στις 30 ημέρες και το συνολικό κόστος. Γι' αυτό το λόγο θεωρεί ότι στο μέλλον θα είναι και οικονομικά συμφέρον αν πάρει έγκριση από τον FDA για το τραύμα και μειωθεί το κόστος του φαρμάκου.

Η έρευνα των Vincent J-L et al του 2011 (23) θέτει υπό συζήτηση το πως μπορούμε να σημειώσουμε πρόοδο στην μαζική αιμορραγία σε πολυτραυματίες. Αναφέρει ότι είναι συχνή η εκτός ενδείξεων χρήση του rFVIIa, παρόλο που 2 ανασκοπήσεις χαρακτήρισαν «ρίσκο» τη συχνή χρήση του. Ενώ η βιβλιογραφία αναφέρει συσχέτιση του rFVIIa με αύξηση των αρτηριακών θρομβοεμβολικών επιπλοκών, θεωρείται προβλέψιμη παρενέργεια ενός προθρομβωτικού φαρμάκου και αποτελεί απόδειξη του φυσιολογικού αποτελέσματός του. Έτσι, ενώ οι αμφιβολίες αυτές οδήγησαν κάποια νοσοκομεία στο να απαγορεύσουν την χορήγησή του, η αποτελεσματικότητά του είναι δεδομένη, αν όχι από τα πολλά ενδιαφέροντα περιστατικά, τουλάχιστον από προοπτικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο δοκιμές. Ο συγγραφέας παραπέμπει σε δύο διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο δοκιμές (η μία είναι το 11^ο αποτέλεσμα που αναλύεται), που δείχνουν ότι η χορήγηση rFVIIa μειώνει στατιστικά σημαντικά τις ανάγκες για μετάγγιση ΜΣΕ και FFP, χωρίς ωστόσο να παρατηρείται στατιστικά σημαντική μείωση στην συνολική θνησιμότητα. Λαμβάνοντας όμως υπόψη την ετερογένεια των ασθενών με τραύμα, είναι πρακτικά αδύνατο να φανεί μείωση στην συνολική θνησιμότητα. Ο αριθμός των ασθενών που απαιτείται είναι απαγορευτικός, όπως και ο χρόνος που απαιτείται, πχ μελετήθηκαν 573 ασθενείς σε διάστημα 3 ετών. Σε τόσο μεγάλα διαστήματα, σημαντικές πρακτικές μπορεί να αλλάξουν επηρεάζοντας τα αποτελέσματα, ενώ αντίστοιχα διεθνείς βελτιώσεις στον χειρισμό της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας και στη μείωση της μόνιμης νεφρικής ανεπάρκειας, καθιστούν την παρατήρηση των αλλαγών στη νοσηρότητα των πληθυσμών αυτών δύσκολη. Προκύπτουν έτσι δύο σημαντικά ερωτήματα. Το πρώτο είναι αν είναι δυνατόν να διεξαχθούν δοκιμές σε ασθενείς με μαζική αιμορραγία ή πολυτραυματίες. Αν δε μπορούμε να αποδείξουμε μια μείωση στην συνολική θνησιμότητα, ποια θα πρέπει να είναι τα τελικά σημεία στις επόμενες μελέτες και τι είδους μελέτες πρέπει να προτείνουμε για να ορίσουμε τη χρησιμότητα του rFVIIa και των άλλων νεότερων προπηκτικών παραγόντων που αναδεικνύονται; Δεύτερον τι μπορούμε λογικά να κάνουμε την επόμενη φορά που θα είμαστε έτοιμοι να χάσουμε έναν νέο ασθενή με τραύμα από αφαίμαξη; Να χορηγήσουμε

rFVIIa με το ρίσκο να κατηγορηθούμε για χρήση εκτός ενδείξεων ενός φαρμάκου χωρίς αποδεδειγμένο πιθανό όφελος ή να αρνηθούμε στον ασθενή ένα προϊόν που πιθανώς να του σώσει τη ζωή και μειώνει την αιμορραγία; Ο συγγραφέας αναφέρει, ότι οι κλινικοί ιατροί πρέπει να ζυγίζουν τους κινδύνους και τα οφέλη που απορρέουν για τον ασθενή από τη χρήση του rFVIIa. Προφανώς σχεδόν κάθε θεραπεία είναι δικαιολογημένη ως ένα βαθμό, όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για τη ζωή του ασθενούς, ανεξάρτητα από το πόσο πιθανό είναι να πετύχει. Πως μπορεί να εκτιμηθεί αυτό το ρίσκο και πόσο μετράει ο επικείμενος θάνατος του ασθενούς ενάντια στις πιθανές επιπλοκές, ειδικά όταν αυτές μπορούν να αποφευχθούν ή να αντιμετωπιστούν στον ασθενή που επέζησε; Τα μεγάλα κέντρα τραύματος, συμπεριλαμβανομένων και των στρατιωτικών νοσοκομείων στο Ιράκ και το Αφγανιστάν, είδαν τη χρήση του rFVIIa να μειώνεται με τα χρόνια. Αυτό δικαιολογείται από την βελτιωμένη κατανόηση της ανάνηψης και τη μείωση του αρχικού ενθουσιασμού. Δεν έχει σταματήσει όμως τελείως η χρήση του. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιείται στα μεγάλα κέντρα είναι κατάλληλο και σωτήριο. Μαζί με άλλες παρεμβάσεις, η δράση του φαίνεται να είναι πιο αποδοτική, όταν γίνεται νωρίς η χρήση του. Επίσης είναι σημαντικό το γεγονός ότι σε αντίθεση με μελέτες σε μεγαλύτερο πληθυσμό, δεν έχει φανεί αύξηση στις θρομβοεμβολικές επιπλοκές, με μια μικρή αύξηση στις αρτηριακές να δικαιολογείται από μη εμφανή διακοπή του ενδοθηλίου σε συγκεκριμένα τραύματα κάνοντας την ατομική κλινική αξιολόγηση ακόμα πιο σημαντική. Συμπερασματικά, η πρόταση είναι σεβασμός στην κρίση του θεράποντα ιατρού, που πρέπει να κάνει κρίσιμες επιλογές για την αντιμετώπιση ασθενών υψηλού κινδύνου, και παρότρυνση για καλύτερη κατανόηση στο ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν από τις προθρομβωτικές θεραπείες.

Η έρευνα των Dutton RP et al του 2011 (24) αφορά σε μια μεγάλη, πολυκεντρική, διεθνή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης III για την ασφάλεια του rFVIIa σε ασθενείς με τραύμα. Δεδομένης της πιθανής προθρομβωτικής δραστηριότητάς του ο rFVIIa έχει προκαλέσει ανησυχίες για ενδεχόμενες θρομβοεμβολικές επιπλοκές (ΘΕΕ). Μια σειρά από ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στον FDA, περιλαμβάνουν επιπλοκές από την εντός ή εκτός ενδείξεων χρήση του rFVIIa. Οι επιπλοκές αυτές αφορούν σε ασθενείς που ήταν ήδη αυξημένου κινδύνου για ΘΕΕ και έτσι δεν μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά στην χρήση του rFVIIa και γι' αυτό η εκτίμηση των απωλειών που αποδίδονται στον rFVIIa δεν είναι αξιόπιστη. Στην μελέτη συμμετείχαν 560 ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση rFVIIa. Η συμμετοχή και η τυχαιοποίηση

απέδωσε μια μελέτη με πληθυσμούς συγκρίσιμους για όλες τις μείζονες μεταβλητές που μπορούν να προβλεφθούν ως αποτέλεσμα του αιμορραγικού σοκ, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του φύλου, της εθνικότητας, του βάρους, του μηχανισμού τραυματισμού, της συστολικής πίεσης, του σκορ σοβαρότητας τραυματισμού (ISS), του χρόνου από τον τραυματισμό ως την τυχαιοποίηση κλπ. Ο πληθυσμός που συμμετείχε ήταν σοβαρά τραυματισμένος, με μέσο ISS σκορ 31, μέση τιμή pH 7,26, INR 1,60, έλλειμμα γαλακτικού και βάσης περίπου διπλάσιο από το κανονικό, ενώ είχαν λάβει κατά μέσο όρο 5,5 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών (ΜΣΕ).

Outcome	rFVIIa	Placebo	<i>p</i>
Subjects (n)	270	290	—
30-d Mortality*	32 (12.2)	31 (11.1)	0.61
All adverse events	240 (88.9) 932	256 (88.3) 1103	0.82
Serious adverse events	165 (61.1) 383	197 (67.9) 434	0.09
Medical events of special interest	102 (37.8) 150	110 (37.9) 177	0.97
Acute respiratory distress syndrome	8 (3.0) 8	21 (7.2) 22	0.02
Multiple organ failure	11 (4.1) 11	18 (6.2) 19	0.26
Disseminated intravascular coagulation	7 (2.6) 7	11 (3.8) 11	0.42
Sepsis	37 (13.7) 38	47 (16.2) 47	0.41

Σχήμα 6: Μείζονα αποτελέσματα για την ασφάλεια

Η τελική μελέτη δεν έδειξε διαφορά στην επιβίωση ή στο ρίσκο για ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων. Συνολικά 65 ασθενείς αναφέρθηκαν να έχουν συνολικά 87 ΘΕΕ. Γνωστοί παράγοντες κινδύνου για ΘΕΕ είχαν παρόμοια συχνότητα σε κάθε ομάδα. Αναφέρθηκαν 4 επεισόδια εμφράγματος μυοκαρδίου (ΕΜ) στην ομάδα που είχε λάβει τον rFVIIa, από τα οποία ένα μόνο πληρούσε τα προκαθορισμένα κριτήρια για ΕΜ (αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ή θωρακικό άλγος σχετιζόμενο με αυξημένη τροπονίνη I και ανεξάρτητο από άμεσο καρδιακό τραύμα) και στον ασθενή αυτό συνέβη 30 ημέρες μετά την χορήγηση του rFVIIa. Άνω του 30% των ασθενών είχε αυξημένη τροπονίνη I με σημαντικά πιο πολλούς μεταξύ αυτών που έλαβαν rFVIIa. Δεν υπήρχε διαφορά στις τιμές της κρεατινίνης ανάμεσα στις ομάδες. Το ποσοστό των ασθενών με αυξημένη κρεατινίνη κατά την εισαγωγή ήταν αυξημένο και στις δύο ομάδες και χαμηλότερο την 6^η ημέρα ενώ την 30^η ημέρα τα ποσοστά νεφρικής ανεπάρκειας ήταν αντίστοιχα στις δύο ομάδες. Στη συζήτηση, τέλος, αναφέρεται ότι η χορήγηση rFVIIa σε τραύμα με ενεργό αιμορραγικό

σοκ δεν σχετίζεται με αύξηση των θανατηφόρων επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων και των ΘΕΕ, ούτε αυξάνει το ρίσκο θνησιμότητας. Η μελέτη έχει συνολικά ποσοστό ΘΕΕ 12,1% σε αντίθεση με το 9% προηγούμενων μεγάλων μελετών, κυρίως λόγω της πιο προσεκτικής αναφοράς τους. Τα αποτελέσματα είναι παρόμοια με άλλες μελέτες, πχ Thomas et al, ενώ και κανένα από τα στρατιωτικά δεδομένα δεν αναφέρει αύξηση των ΘΕΕ. Η αναφορά ΘΕΕ από τον FDA το 2006 έγινε χωρίς εκτίμηση των ασθενών που ήταν ήδη αυξημένου κινδύνου. Δίνεται έμφαση στην σημαντικότητα της αξιολόγησης βάση μεθοδολογίας των ασθενών που συμμετέχουν στις δοκιμές, ειδικά για φάρμακα που πρόκειται να χορηγηθούν σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, όπως το τραύμα, όπου οι ΘΕΕ είναι κοινές σε κάθε περίπτωση. Υπήρχαν αρκετά ενδιαφέροντα ευρήματα στην δοκιμή. Πρώτο είναι τα αναφερόμενα 4 ΕΜ από τα οποία κανένα δεν μπορεί να αποδοθεί εξ ολοκλήρου στην χορήγηση rFVIIa. Το ένα συνέβη 30 ημέρες μετά, ενώ τα 2 είχαν μόνο αυξημένη τροπονίνη χωρίς άλλα ευρήματα. Το τελευταίο που συνέβη το πρώτο 24ωρο με αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και μειωμένο κλάσμα εξώθησης, ήταν σε σημαντικό τραύμα θώρακα από τροχαίο με μηχανή με πολλαπλά κατάγματα πλευρών και θλάση σπληνός και ο καρδιολόγος διέγνωσε μυοκαρδιακή θλάση αντί ΕΜ. Ο ασθενής ανάρρωσε χωρίς απρόοπτα και κλάσμα εξώθησης 55%, δείχνοντας τη δυσκολία απόδοσης όλων των ΘΕΕ στην χορήγηση rFVIIa, αφού πολλές επιπλοκές, ειδικά αρτηριακές θρομβώσεις, αναμένεται να συμβούν στην ανατομική περιοχή του τραύματος. Το δεύτερο ενδιαφέρον εύρημα είναι η αύξηση της τροπονίνης τις πρώτες 24 και 48 ώρες, χωρίς μυοκαρδιακά συμπτώματα και σημεία σε πάνω από το 30% των ασθενών, χωρίς διαφορά στο αν έλαβαν ή όχι rFVIIa. Αύξηση τροπονίνης έχουμε και σε σήψη ή άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις ή σε μη ισχαιμικές αλλά μηχανικές βλάβες της καρδιάς. Πιθανολογείται ότι είναι ασυμπτωματική αύξηση, που δεν είναι σπάνια σε ασθενείς με τραύμα και φαίνεται πιο καθαρά στη δοκιμή λόγω της συνεχούς παρατήρησης που επιβάλλει το πρωτόκολλο. Συμπερασματικά, η δοκιμή δεν έδειξε σημαντική αύξηση των θανατηφόρων επιπλοκών γενικά και των ΘΕΕ συγκεκριμένα, ούτε και του συνολικού ρίσκου.

Η έρευνα των Nascimento B et al του 2011 (25) αφορά μια μελέτη για τον συσχετισμό του rFVIIa με την βελτίωση της 24ωρης επιβίωσης, χωρίς βελτίωση της ενδονοσοκομειακής επιβίωσης σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς με τραύμα. Το αιμορραγικό σοκ είναι η κύρια αιτία πρώιμου ενδονοσοκομειακού θανάτου σε ασθενείς με τραύμα. Η σοβαρότητα του εξαρτάται από την θρομβοπάθεια, η οποία σχετίζεται άμεσα με την θνησιμότητα και η οποία είναι πολυπαραγοντική, με πιο σημαντικές διαταραχές την μεταβολική οξέωση, την

υποθερμία, την κατανάλωση των παραγόντων πήξης και τα αραιωτικά αποτελέσματα της ανάνηψης. Ο στυλοβάτης της θεραπείας μιας τόσο δύσκολης θρομβοπάθειας είναι ο γρήγορος χειρουργικός έλεγχος της αιμορραγίας, η αναπλήρωση των όγκου αίματος με ερυθρά αιμοσφαίρια, η μετάγγιση των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων από προϊόντα του αίματος και η διόρθωση της οξείδωσης και της υποθερμίας. Η χρήση του rFVIIa είναι ένα ενδιαφέρον κεφάλαιο στην διαχείριση της μαζικής αιμορραγίας. Σε διάρκεια 6 ετών η ομάδα τραύματος Sunnybrook εκτίμησε 7.076 ασθενείς από τους οποίους οι 328 είχαν λάβει τουλάχιστον 8 ΜΣΕ σε 12 ώρες από την εισαγωγή τους και περιελήφθησαν στην μελέτη, ενώ οι 72 από αυτούς έλαβαν θεραπεία με rFVIIa. Το 72% έλαβε 1 δόση, το 24% 2 δόσεις και το 4% περισσότερες. Το μέσο διάστημα από την εισαγωγή έως την χορήγηση του rFVIIa ήταν 4,5 ώρες, το μεσοδιάστημα των δόσεων 2,3 ώρες και η μέση δόση 85,7 μg/Kg. Δεν φάνηκαν σημαντικές διαφορές στο πηκτικό προφίλ ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών. Οι ασθενείς στους οποίους τελικά χορηγήθηκε rFVIIa ήταν αυτοί οι οποίοι υπέφεραν από πιο σοβαρό αιμορραγικό σοκ και χρειάζονταν περισσότερες μεταγγίσεις ερυθρών. Τα τελικά αποτελέσματα έδειξαν μια στατιστικά σημαντική αύξηση της 24ωρης επιβίωσης, όχι όμως και της συνολικής ενδονοσοκομειακής επιβίωσης.

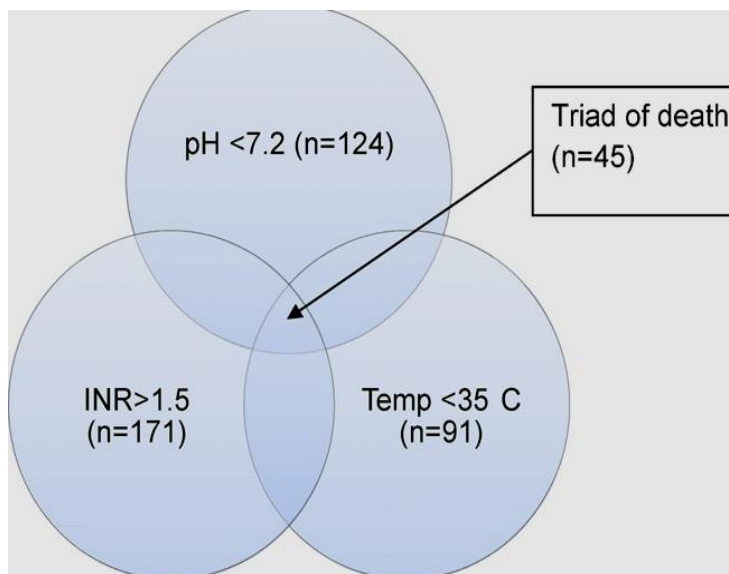
Predictors	24-Hour survival*		Hospital survival†	
	OR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value
rFVIIa	2.65 (1.26-5.59)	0.0106	1.63 (0.79-3.37)	0.1883
ipH (0.1 increase)	1.26 (1.06-1.49)	0.0082	1.39 (1.15-1.68)	0.0005
Platelet count (100 increase)	1.51 (1.06-1.49)	0.0130	1.49 (1.09-2.04)	0.0128
Age	0.98 (0.97-0.99)	0.0130	0.97 (0.96-0.99)	0.0003
Transfusion	0.51 (0.40-0.66)	<0.0001	0.47 (0.35-0.62)	<0.0001
Head AIS	0.84 (0.74-0.96)	0.0087	0.69 (0.60-0.80)	<0.0001

Σχήμα 7: Ανεξάρτητοι δείκτες πρόβλεψης 24ωρης και ενδονοσοκομειακής επιβίωσης

Η ανάλυση των υποομάδων αυτών που έλαβαν rFVIIa, έδειξε ότι αυτοί που πέθαναν το πρώτο 24ωρο ήταν πιο οξειδωτικοί, μεταγγίζονταν με υψηλότερους ρυθμούς και είχαν χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση ΘΕΕ. Ενώ οι τελευταίες αναφορές δείχνουν ευεργετική επίδραση του rFVIIa στη μακροπρόθεσμη επιβίωση σε τραυματίες πολέμου, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε βελτίωση μόνο στην 24ωρη επιβίωση. Υπάρχουν, ωστόσο, σημαντικές διαφορές στις έρευνες σε βασικά σημεία, όπως στο χρόνο χορήγησης του rFVIIa, στη δόση, στο

μηχανισμό κάκωσης, κλπ. Συμπερασματικά, σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς τραύματος η χρήση του rFVIIa διπλασίασε σχεδόν την 24ωρη επιβίωση, χωρίς να μεταβάλλει τη συνολική επιβίωση στο νοσοκομείο, ενώ πρέπει να λάβουμε υπόψη ότι rFVIIa έλαβαν οι πιο σοβαρά τραυματισμένοι ασθενείς.

Η έρευνα των Mitra B et al του 2012 (26) αφορά στη χρήση rFVIIa σε ασθενείς με τραύμα, που έχουν τουλάχιστον ένα από τα σημεία της τριάδας του θανάτου, δηλαδή θρομβοπάθεια, οξείδωση ή υποθερμία. Ενώ η θνησιμότητα του μείζονος τραύματος



Εικόνα 6: "Η τριάδα του θανάτου"

ανέρχεται σε 11%, όταν συνυπάρχει θρομβοπάθεια είναι 4 φορές πιο μεγάλη και όταν υπάρχει όλη η τριάδα του θανάτου ανέρχεται στο 50-60%. Η χρήση του rFVIIa γίνεται συνήθως αφού έχουν αποτύχει η αναζωογόνηση και η χειρουργική αποκατάσταση, στάδιο στο οποίο κατά κανόνα συνυπάρχουν παράγοντες της τριάδας του θανάτου. Η οξείδωση έχει φανεί ότι μειώνει

σημαντικά την δραστικότητα του rFVIIa, με αποτέλεσμα στις περισσότερες οδηγίες οι ασθενείς αυτοί να αποκλείονται, μειώνοντας έτσι την χρήση του. Από τον Μάιο του 2009 έως την παρουσίαση της έρευνας η βάση δεδομένων για την αιμόσταση της Αυστραλίας και της Ν. Ζηλανδίας είχε 2792 ασθενείς από τους οποίους οι 386 είχαν τραύμα και από αυτούς οι 45 ολοκληρωμένη την τριάδα πριν τη χορήγηση του rFVIIa. Η πλειοψηφία (82,2%) έλαβε μία δόση της τάξης των 97,4 mcg/Kg. Δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά στην δοσολογία ή στο μέρος χορήγησης μεταξύ αυτών που επιβίωσαν και εκείνων που απεβίωσαν. Το pH και οι ΜΣΕ που χορηγήθηκαν πριν την χορήγηση του rFVIIa ήταν οι μόνες σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους επιβιώσαντες και μη. Στην συζήτηση αναφέρεται ότι η θνησιμότητα όταν υπάρχει η τριάδα του θανάτου, παρά τους χειρισμούς, φτάνει το 90%. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι υπάρχει πιθανότητα επιβίωσης, όταν ασθενείς με μη ελεγχόμενη αιμορραγία και την τριάδα του θανάτου υποβληθούν σε περαιτέρω χειρισμούς που περιλαμβάνουν τη χορήγηση του rFVIIa. Η χρήση του σε ακραία οξείδωση

(pH<6,9) ή μετά από μετάγγιση περισσότερων από 22 ΜΣΕ φαίνεται μάταιη, χωρίς να μπορεί να εξαχθεί κάποιο συμπέρασμα για το όριο των ΜΣΕ που θα μεταγγιστούν πριν την χορήγηση του rFVIIa. Η αιμοστατική αναζωογόνηση με χρήση υψηλών ποσοστών φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος ή αιμοπεταλίων σε σχέση με ΜΣΕ, φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα χωρίς να μπορεί να προσδιοριστεί η ακριβής αναλογία. Η πρακτική αυτή στοχεύει στην αντιμετώπιση της οξείας τραυματικής θρομβοπάθειας, αποτρέποντας την αραιωτική θρομβοπάθεια. Παρόλο που η συγκεκριμένη μελέτη δε μπορεί να περιγράψει τον χειρισμό της οξείας τραυματικής θρομβοπάθειας, καταλήγει στο γεγονός ότι ο εστιασμένος πρώιμος χειρισμός της κατάστασης είναι απαραίτητος και η χορήγηση rFVIIa πρέπει να συζητηθεί, όταν οι παραδοσιακές μέθοδοι αποτύχουν. Αν το προϊόν είναι ασφαλές και πιθανόν ευεργετικό πρέπει να γίνουν κλινικές δοκιμές και να δοθούν σαφείς κατευθυντήριες γραμμές, παρά να αφήνεται η χρήση του στην κρίση του θεράποντος ιατρού. Η σχέση απόδοσης κόστους δεν μπορεί να εκτιμηθεί, πόσο μάλλον στην υποκατηγορία του τραύματος όπου συνήθως οι ασθενείς είναι νέοι και με ελάχιστα συνοδά νοσήματα. Η έγκαιρη χορήγηση του rFVIIa έχει αποδεδειγμένα αποτελέσματα, ειδικά σε διεισδυτικό τραύμα. Χορήγηση του φαρμάκου πριν την μετάγγιση 8 ΜΣΕ, φάνηκε να μειώνει περαιτέρω την ανάγκη για μεταγγίσεις, χωρίς όμως να δείχνει όφελος στη θνησιμότητα. Επιτρέπει μεγαλύτερη ευχέρεια σε θέμα χειρισμών, αφού έχουμε μικρότερη αραίωση και κατανάλωση των παραγόντων πήξης κατά την αναζωογόνηση. Αυτός ίσως είναι και ο λόγος που δεν φαίνεται στις έρευνες όφελος στη συνολική θνησιμότητα, αφού σε όλες χορηγείται ο rFVIIa μετά την μετάγγιση μεγάλου όγκου αίματος. Η έρευνα, τέλος, έχει κάποιους περιορισμούς, μιας και τα δεδομένα προέρχονται από διάφορα κέντρα, το καθένα από τα οποία χορηγεί rFVIIa με δικά του πρωτόκολλα. Επίσης περιορίζεται στις 28 ημέρες, με το ένα τρίτο των ασθενών που επιβίωσαν να νοσηλεύονται ακόμα. Συμπερασματικά, σε ασθενείς με τραύμα με πολύ κακή πρόγνωση που σχετίζεται με ακατάσχετη αιμορραγία, θρομβοπάθεια, οξείδωση και υποθερμία ακολουθώντας συμβατική αναζωογόνηση, η χορήγηση rFVIIa οδηγεί σε καλύτερα από τα αναμενόμενα ποσοστά επιβίωσης. Εκτός από την περίπτωση της ακραίας οξείδωσης (pH<6,9), η χορήγηση rFVIIa πρέπει να θεωρείται θεραπεία επιλογής.

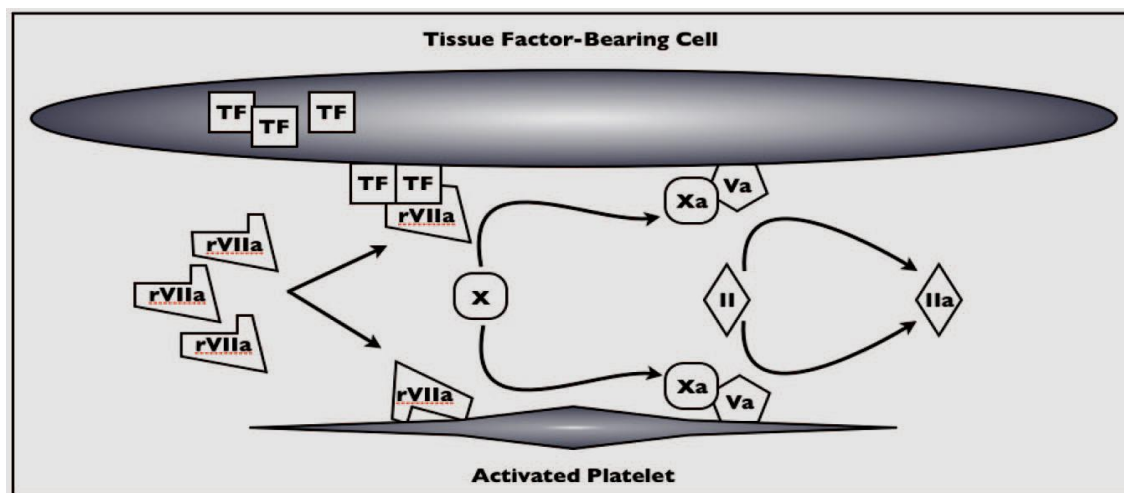
Η έρευνα των DeLoughery EP et al του 2011 (27) είναι μια αναδρομική μελέτη περιστατικών για την χορήγηση rFVIIa σε ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία που προκλήθηκε από τραύμα. Παρατηρήθηκε στο κέντρο τραύματος επιπέδου ένα των συγγραφέων ότι αυξανόταν η εκτός ενδείξεων χρήση του rFVIIa σε ασθενείς με τραύμα.

Σύγκριναν λοιπόν τους ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία που έλαβαν rFVIIa κατά το διάστημα 2002-2009 με αντίστοιχους μάρτυρες. Μετά από διαλογή συμπεριλήφθηκαν τελικά 35 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια και οι οποίοι έλαβαν μια δόση των 90 mg/Kg rFVIIa. Μετρήθηκαν η κλίμακα Γλασκώβης (GCS), το σκορ σοβαρότητας τραυματισμού (ISS), το INR, η ηλικία και η έκβαση. Η μέση ηλικία των ασθενών που έλαβαν rFVIIa ήταν 38,5 έτη και η μέση GCS 6,61. Το αποτέλεσμα ήταν αυτή η ομάδα να εμφανίσει μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν το φάρμακο, ενώ τα ποσοστά ΘΕΕ ήταν ίδια. Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι όχι μόνο η χορήγηση rFVIIa δεν είναι ευεργετική, αλλά δείχνει να αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου ανεξάρτητα από την σοβαρότητα του τραυματισμού.

	Control	rFVIIa
Total number of patients	35	35
Age (years)	38·5 ± 3·13	38·42 ± 3·2
INR	1·23 ± 0·04	1·63 ± 0·34
GCS	6·61 ± 0·83	6·39 ± 0·78
ISS	36·15 ± 1·95	37·1 ± 2·21
Deaths (%)	5 (14·3)	16 (45·7)
DVT	1 (2·9%)	2 (5·7%)
Thrombus (%)	1 (2·9%)	0
Embolism	0	0
MI	0	0
Parenchyma (%)	17 (49%)	12 (34%)
Subdural (%)	18 (51%)	18 (51%)
Other (%)	0	5 (20%)
Survivors	30	19
Initial Brain CT compared to first follow-up CT in survivors		
Improved (%)	7 (23%)	3 (15·8%)
Unchanged (%)	7 (23%)	4 (21·0%)
Worsened (%)	16 (53%)	12 (63·2%)

Σχήμα 8: Αποτελέσματα

Η έρευνα των Logan AC et al του 2010 (28) αφορά μια μελέτη του 2010 για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του rFVIIa σε διάφορες εκτός ενδείξεων χρήσεις. Για τις περισσότερες ενδείξεις οι τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν αρνητικά αποτελέσματα ή τουλάχιστον ανεπαρκή αποτελέσματα στο να καταλήξουν σε συγκεκριμένες αποδεκτές οδηγίες χρήσης, κυρίως λόγω ασαφών ενδείξεων.



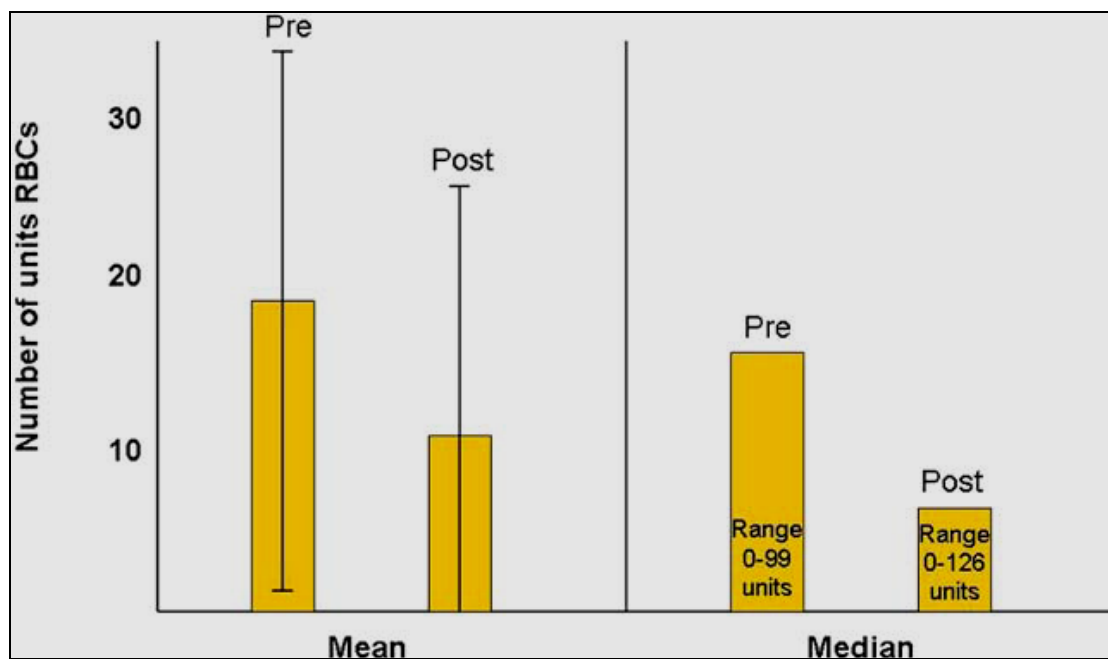
Εικόνα 7: Μηχανισμός δράσης του rFVIIa

Είναι όμως γενικά δύσκολο να ερμηνευτούν σωστά τα αποτελέσματα τέτοιων ερευνών καθώς υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στην δοσολογία. Ενώ η δόση σε αιμορροφιλία είναι 90 mg/Kg κάθε 2 ώρες, σε έλλειψη παραγόντων είναι 15 – 30 mg/Kg κάθε 4-6 ώρες. Σε έρευνες για την εκτός ενδείξεων χρήση, η δόση έχει εύρος από 5 έως 200 mg/Kg. Στο τραύμα, πιο συγκεκριμένα, όπου η μεγάλη αιμορραγία συνοδεύεται από θρομβοπάθεια λόγω αιμοαραιώσης, κατανάλωση των παραγόντων πήξης και ινωδόλυση, με την οξείδωση και την υποθερμία να αποτελούν σοβαρούς επιβαρυντικούς παράγοντες, ενώ ο rFVIIa θεωρείται πολλά υποσχόμενος ως επείγον αιμοστατικός παράγοντας, υπάρχουν εντυπωσιακά λίγες κλινικές δοκιμές για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του. Αναφέρονται δύο διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, αναφερόμενες σε αμβλύ και σε διεισδυτικό τραύμα. Οι ασθενείς με αμβλύ τραύμα, σε αντίθεση με αυτούς με διεισδυτικό, παρουσίασαν μια σημαντική μείωση στις ανάγκες για μετάγγιση ΜΣΕ το πρώτο 48ωρο, ενώ σε καμία ομάδα δεν επηρεάστηκε ο αριθμός των μεταγγίσεων αιμοπεταλίων, πλάσματος ή κρυοκαθιζήματος. Επίσης στους ασθενείς με αμβλύ τραύμα μειώθηκε σημαντικά ο αριθμός των περιστατικών οξέως αναπνευστικού συνδρόμου, ενώ δεν παρουσιάστηκε καμία διαφορά στην 48ωρη και 30ήμερη θνησιμότητα, στα επεισόδια πολυοργανικής βλάβης ή στην διάρκεια της παραμονής στην μονάδα εντατικής. Μία ακόμα μεγάλη έρευνα με χορηγία από τους κατασκευαστές σταμάτησε πρόωρα επειδή δεν φαινόταν να καταλήγει σε σημαντική διαφορά στην θνησιμότητα. Όσον αφορά στην ανησυχία για ΘΕΕ, καταλήγει στο γεγονός ότι δεν παρουσιάζεται αύξηση στις φλεβικές θρομβώσεις ενώ παρατηρείται μια αύξηση στις αρτηριακές θρομβώσεις, η οποία δεν είναι στατιστικώς σημαντική. Συμπερασματικά, καταλήγει στο γεγονός ότι ενώ είναι συνεχώς αυξανόμενη η εκτός ενδείξεων χρήση του rFVIIa δεν προσφέρει άμεσο αποτέλεσμα στην

θνησιμότητα, προσφέρει όμως έμμεσα αποτελέσματα, όπως πχ στη μείωση των αναγκών μετάγγισης, με μια παρατηρούμενη αύξηση των ΘΕΕ, κυρίως των αρτηριακών.

Η έρευνα των Knudson MM et al του 2011 (29) περιγράφεται η χρήση του rFVIIa στην μετατραυματική αιμορραγία στις ΗΠΑ και μελετώνται 380 περιπτώσεις από πολλαπλά κέντρα από το μητρώο δεδομένων της Δυτικής Ένωσης Τραύματος (WTA) και της Αμερικάνικης Χειρουργικής Ένωσης Τραύματος. Από τους 716 ασθενείς που καταχωρήθηκαν αρχικά από 21 κέντρα, οι οποίοι έλαβαν rFVIIa, μετά από λεπτομερή ανάλυση 380 πληρούσαν τα κριτήρια για να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Η πλειοψηφία έλαβε την πρώτη δόση στο χειρουργείο (60%) και οι υπόλοιποι με μια μικρή εξαίρεση στην μονάδα εντατικής θεραπείας. Κατά μέσο όρο χορηγήθηκαν 18 μονάδες αίματος πριν τη χορήγηση rFVIIa και 11 μονάδες μετά την πρώτη δόση, με μεγάλες τυπικές αποκλίσεις. Οι ασθενείς που έλαβαν rFVIIa ήταν συχνά υποθερμικοί, με θρομβοπάθεια και με οξείδωση. Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν μαζικές μεταγγίσεις, λόγω της σοβαρότητας του τραυματισμού, με μέσο όρο 30 μονάδες αίματος το πρώτο 24ωρο. Η συνολική θνησιμότητα ήταν 54,5%, με κύρια αιτία την αιμορραγία (30%). Στην ανάλυση των αποτελεσμάτων βρέθηκε, επίσης, ότι η θρομβοπάθεια, η οξείδωση, η μεγάλη ηλικία και ο σοβαρός τραυματισμός θώρακα είναι οι κύριοι παράγοντες σχετιζόμενοι με αυξημένους θανάτους, ενώ παρατηρήθηκε επίσης αύξηση μη στατιστικά σημαντική στα μείζονα τραύματα άκρων και στο συνδυασμό εγκεφαλικής βλάβης και αιμορραγίας κορμού. Τέλος επιχειρήθηκε η συσχέτιση ορισμένων παραγόντων με την ανταπόκριση στην χορήγηση rFVIIa, η οποία έδειξε ότι ασθενείς με σοκ και αυτοί με χαμηλό pH ή αριθμό αιμοπεταλίων την ώρα της χορήγησης ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν. Επίσης, ενώ αρχικά φάνηκε όφελος στην επιβίωση εάν ο rFVIIa χορηγούνταν πριν τις 4 μονάδες αίματος, δεν έδειξε να είναι τόσο σημαντικός δείκτης όσο το pH κλπ. Η σχέση μετάγγισης πλάσματος με ΜΣΕ και αιμοπεταλίων με ΜΣΕ δεν έδειξε να είναι στατιστικά σημαντικός δείκτης όσον αφορά την ανταπόκριση στην χορήγηση rFVIIa. Οι επιπλέον δόσεις rFVIIa δεν έδειξαν να ωφελούν. Στο θέμα των ΘΕΕ από αυτούς που επέζησαν και έλαβαν rFVIIa το 18% ανέπτυξε επιπλοκή, με την πλειοψηφία να έχει τουλάχιστον έναν ακόμα αναγνωρισμένο μείζονα παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη τέτοιων επιπλοκών. Στη συζήτηση αναφέρεται ότι η αιμορραγία παραμένει η κύρια αιτία θανάτου σε τραύματα με άνω του 20% των αιμορραγιών να οφείλεται σε θρομβοπάθεια παρά τον χειρουργικό έλεγχο των αιμορραγικών σημείων. Παρόλο που η αιμοαραίωση από τα κρυσταλλοειδή διαλύματα και η υποθερμία έχουν ενοχοποιηθεί για την τραυματική θρομβοπάθεια, έχει

φανεί ότι το 20% των ασθενών έχουν ήδη θρομβοπάθεια όταν προσέρχονται στο κέντρο τραύματος, με την θρομβοπάθεια αυτή να εμφανίζει ποσοστά θνησιμότητας 46% σε σχέση με το 11% που εμφανίζουν οι ασθενείς με φυσιολογικό πηκτικό μηχανισμό. Πρόσφατη έρευνα ανέφερε ότι η πρόιμη τραυματική θρομβοπάθεια εμφανίζεται μόνο όταν συμβαίνει ιστική υποαιμάτωση με μηχανισμό που πιθανόν διαμεσολαβείται από την πρωτεΐνη C. Ανεξάρτητα από την αιτία, θρομβοπάθεια που δεν διορθώνεται και σχετίζεται με μείζον τραύμα, το πιο πιθανό είναι να είναι μοιραία. Στα κέντρα τραύματος των ΗΠΑ το 68% των χειρουργών χρησιμοποίησαν rFVIIa ως συμπληρωματική θεραπεία. Σε άλλη αναφορά στο πανεπιστήμιο του Maryland περιγράφηκαν 81 ασθενείς με επίκτητη ή συγγενή θρομβοπάθεια οι οποίοι έλαβαν 1 έως 3 δόσεις rFVIIa και ενώ στο 75% των ασθενών η θρομβοπάθεια εργαστηριακά διορθώθηκε, η θνησιμότητα παρέμεινε στους ασθενείς με τραυματική αιμορραγία στο 50%. Οι Rizzoli και συνεργάτες κατέληξαν σε αντίστοιχα συμπεράσματα, δηλαδή σε αύξηση της επιβίωσης το πρώτο 24ωρο, με δείκτες χειρότερης πρόγνωσης το χαμηλό pH, τον χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, το σοβαρό έλλειμμα βάσης και τον υψηλό ρυθμό μετάγγισης. Οι χειρουργοί του στρατού των ΗΠΑ έχουν επίσης αρκετές αναφορές, όσον αφορά στη χρήση του rFVIIa. Τα τραύματα στους στρατιώτες είναι μαζικά με κύρια αιτία την αιμορραγία του κορμού. Οι Perkins and συνεργάτες μελετώντας ασθενείς με τραύματα πολέμου, χώρισαν τους ασθενείς που έλαβαν rFVIIa σε δύο ομάδες, μια που έλαβε το φάρμακο πριν τη μετάγγιση 8 μονάδων αίματος και μια μετά. Η πρώτη χρειάστηκε λιγότερες μεταγγίσεις το πρώτο 24ωρο, αλλά δεν φάνηκε κάποια διαφορά στην θνησιμότητα και την θνητότητα. Σε ανάλογη έρευνα των Spinella και συνεργατών φάνηκε μείωση της θνησιμότητας στους ασθενείς που έλαβαν rFVIIa τις πρώτες 2 ώρες από την εισαγωγή, σε σχέση με αυτούς που το έλαβαν αργότερα, ενώ σε πιο πρόσφατες αναλύσεις σε στρατιωτικές απώλειες δεν φάνηκε κάποιο όφελος στην θνησιμότητα. Η δόση είναι ένας σημαντικός παράγοντας στον οποίο δεν υπάρχει συμφωνία, οι Harrison και συνεργάτες αναφέρουν μείωση της θνησιμότητας με αρχική δόση 40 $\mu\text{g/Kg}$, η στρατιωτική δύναμη του Ισραήλ συστήνει αρχική δόση 120 $\mu\text{g/Kg}$ και σε 20 λεπτά 2^η δόση 100 $\mu\text{g/Kg}$, ενώ οι τελευταίες ευρωπαϊκές συστάσεις αναφέρουν 200 $\mu\text{g/Kg}$. Αναφέρεται ακόμα η σημασία της έγκαιρης χορήγησης του rFVIIa, μιας και βρέθηκε ότι δίνεται ως τελευταία λύση και οι ασθενείς είναι ήδη οξειδωτικοί και με θρομβοπάθεια, άρα και το φάρμακο δεν είναι αποτελεσματικό.



Σχήμα 9: Μέσος όρος και διάμεσος των μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών πριν και μετά την αρχική δόση rFVIIa

Αναφέρεται σε μια έρευνα ότι το 30% των θανάτων μετά την χορήγηση rFVIIa συμβαίνει μια ώρα μετά την χορήγηση, που σημαίνει ότι είναι ήδη αργά. Οι στρατιωτικοί χειρουργοί έδειξαν ότι στη μάχη η μείωση στο ρυθμό σχηματισμού θρόμβων εκτιμάται πιο αποτελεσματικά με θρομβοελαστογραφία (ΘΕΓ), η οποία αποτελεί πιο αξιόπιστο δείκτη των πραγματικών αναγκών σε μετάγγιση και η ταχεία ΘΕΓ κάνει μόνο 19 λεπτά για να δώσει αξιόπιστες πληροφορίες. Όσον αφορά στις ΘΕΕ, στην έρευνα δεν φάνηκε αύξηση των εν τω βάθι φλεβικών θρομβώσεων πάνω από το αναμενόμενο, με βάση τους παράγοντες κινδύνου για εν τω βάθι φλεβοθρόμβωση. Συμπερασματικά, στην έρευνα ο rFVIIa φάνηκε να έχει περιορισμένη χρησιμότητα στον έλεγχο της μετατραυματικής αιμορραγίας με θρομβοπάθεια. Πρέπει όμως να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι το φάρμακο χορηγείται συνήθως σαν τελευταία λύση σε έσχατη περίπτωση. Προτείνεται όταν χρησιμοποιείται ο rFVIIa να διορθώνεται πρώτα το σοκ, η θρομβοπενία και η οξείδωση και να συζητείται η χρήση του πρώιμα πριν επέλθει η τριάδα του θανάτου (υποθερμία, θρομβοπάθεια, οξείδωση). Τέλος οι ασθενείς που φαίνεται να ωφελούνται πιο πολύ είναι αυτοί με σοβαρούς τραυματισμούς άκρων και αυτοί με συνδυασμό εγκεφαλικής κάκωσης και άλλες εστίες αιμορραγίας.

Η έρευνα των Hauser CJ et al του 2010 (30) είναι μια δοκιμή για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του rFVIIa στη διαχείριση εμμένουσας τραυματικής αιμορραγίας. Η δοκιμή σχεδιάστηκε ως δοκιμή ελέγχου φάσης 3 και είναι μια προοπτική, τυχαιοποιημένη,

διπλά τυφλή, με συμμετοχή πολλαπλών κέντρων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, που διεξήχθη από τον Αύγουστο του 2005 έως τον Σεπτέμβριο του 2008 για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του rFVIIa σε ασθενείς με ενεργό αιμορραγία από τραύμα, που έχουν λάβει από 4 έως 8 μονάδες αίματος με αρχική δόση 200 µg/Kg, μια ώρα μετά δόση 100 µg/Kg και δυο ώρες αργότερα άλλη μία δόση των 100 µg/Kg. Η δοκιμή τερματίστηκε πρόωρα επειδή δε φαινόταν να μπορεί να αποδείξει στατιστικά σημαντική μείωση της θνησιμότητας τις πρώτες 30 ημέρες σε αμβλύ τραύμα. Στους ασθενείς με αμβλύ τραύμα δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε αυτούς που έλαβαν rFVIIa και σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε μια τάση μείωσης των ποσοστών ασθενών που παρουσίασαν πολυοργανική ανεπάρκεια σε αυτούς που έλαβαν rFVIIa, όπως και σημαντική μείωση στην μετάγγιση ΜΣΕ και άλλων παραγώγων αίματος, όχι όμως και στην μετάγγιση αιμοπεταλίων, ινωδογόνου και κρυοκαθιζήματος. Δεν φάνηκε επίσης κάποια διαφορά στην ασφάλεια στην χρήση του rFVIIa, καθώς τα ανεπιθύμητα συμβάματα ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Στα διεισδυτικά τραύματα επίσης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην θνησιμότητα, μειώθηκαν οι ανάγκες για μεταγγίσεις και δεν φάνηκε διαφορά στην ασφάλεια χορήγησης του rFVIIa. Στην συζήτηση τονίζεται ότι πρέπει να συνυπολογίσουμε το γεγονός ότι η έρευνα σταμάτησε πρόωρα και τα αποτελέσματα είναι από ένα μέρος της δοκιμής.

	Blunt Trauma			Penetrating Trauma		
	rFVIIa (n = 218)	Placebo (n = 242)	p	rFVIIa (n = 44)	Placebo (n = 38)	p
30-d mortality, n (%)	24 (11.0)	26 (10.7)	0.93 [†] 0.37 [‡]	8 (18.2)	5 (13.2)	0.40
Durable morbidity*, n (%)	19 (8.7)	23 (9.5)	0.75	1 (2.3)	0	1.00
Days alive and free from ventilator/RRT through day 30, mean ± SD	17.2 ± 10.3	16.4 ± 10.3	0.31	21.2 ± 11.1	21.9 ± 10.0	0.73
Days alive and free of ICU through day 30	13.7 ± 10.4	12.9 ± 9.9	0.32	18.7 ± 11.2	19.5 ± 10.6	0.65
MOF through day 30§, n (%)	98 (45.0)	129 (53.3)	0.06	10 (22.7)	9 (23.7)	0.90
Days alive and free from MOF through day 30§, mean ± SD	24.6 ± 9.7	24.4 ± 9.4	0.66	24.1 ± 11.6	25.4 ± 10.2	0.45
SOF through day 30, n (%)	214 (98.2)	235 (97.1)	0.49	40 (90.9)	35 (92.1)	0.91
Days alive and free from SOF through day 30, mean ± SD	19.9 ± 8.9	19.5 ± 8.6	0.53	21.9 ± 11.1	23.1 ± 9.8	0.50
Days alive and free of hospital through day 30	4.0 ± 6.9	3.5 ± 6.4	0.39	13.2 ± 10.4	11.3 ± 9.1	0.71

Σχήμα 10: Κλινικά αποτελέσματα στις 30 ημέρες

Τονίζονται τρία σημεία για την αξιολόγηση του rFVIIa ως προπηκτικού παράγοντα. Πρώτον ότι ένας αποτελεσματικός προπηκτικός παράγοντας πρέπει να μειώνει την απώλεια αίματος και τις ανάγκες για μεταγγίσεις, κάτι που επιβεβαιώνεται για τον rFVIIa. Δεύτερον τονίζεται ότι πρέπει να είναι ασφαλής στην χορήγησή του, το οποίο επίσης, παρόλο που αναμένεται αύξηση στις ΘΕΕ, αποδεικνύεται από τις μέχρι τώρα έρευνες καθώς και την συγκεκριμένη δοκιμή, μιας και η αύξηση στις ΘΕΕ δεν είναι στατιστικά σημαντική και τρίτον το αν μπορεί να αποδειχθεί συνολικά βελτίωση στα αποτελέσματα. Από την παρούσα δοκιμή όμως δεν φαίνεται βελτίωση στην θνησιμότητα, παρά μόνο μια τάση για μείωση της πολυοργανικής ανεπάρκειας. Όφελος στην επιβίωση όμως είναι εν γένει δύσκολο να φανεί, λόγω της ετερογένειας του υπό ανάλυση πληθυσμού. Στη δοκιμή σημαντικό ήταν το χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας και στις δυο ομάδες, με ποσοστό στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο μισό από το αναμενόμενο, κάνοντας έτσι ακόμα πιο δύσκολη την εμφάνιση στατιστικά σημαντικής διαφοράς σε σχέση με τον rFVIIa και οδηγώντας στον πρόωρο τερματισμό της. Συμπερασματικά καταλήγει ότι η αντιμετώπιση του τραύματος δεν μπορεί να γίνει με χορήγηση ενός μόνο παράγοντα, ο οποίος έχει όμως σαφή αιμοστατική δράση. Με δεδομένο το ρίσκο της προθρομβωτικής θεραπείας πρέπει να συνεχίσει η έρευνα για τις συνθήκες και τις κατηγορίες ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν.

Η έρευνα των Wade CE et al του 2010 (31) αναφέρεται στην χρήση του rFVIIa σε στρατιωτικές απώλειες σε 5ετή περίοδο. Η αιμορραγία αποτελεί αιτία θανάτου σε περισσότερο από το 80% των απωλειών στη μάχη, τόσο πριν όσο και μετά την εισαγωγή σε θεραπευτικό κέντρο, σε αντίθεση με τους πολίτες όπου η θνησιμότητα από αιμορραγία μέσα στο νοσοκομείο είναι 26-39%. Άνω του 75% των κέντρων τραύματος επιπέδου I στις ΗΠΑ χρησιμοποιούν τον rFVIIa στα πρωτόκολλα τους για μαζικές μεταγγίσεις, ενώ το ίδιο συνιστά και ο στρατός των ΗΠΑ λόγω της αποδεδειγμένης μείωσης σε ανάγκες για μετάγγιση ΜΣΕ, χωρίς αύξηση του ρίσκου για μείζονες ανεπιθύμητες επιπλοκές, παρόλο που δεν έχει αποδειχθεί μείωση στην συνολική θνησιμότητα. Από τον Οκτώβριο του 2003 έως τον Ιούνιο του 2009 που διήρκησε η έρευνα καταγράφηκαν 18.638 περιπτώσεις τραύματος στον στρατό, από τις οποίες τελικά οι 2050 πληρούσαν τα κριτήρια για την έρευνα. Από αυτούς η μία ομάδα (506 ασθενείς) έλαβε rFVIIa ενώ η άλλη (1544) όχι. Τα κριτήρια που έθεσαν για την χορήγηση rFVIIa είναι υπόταση από απώλεια αίματος, έλλειμμα βάσης >6mmol/L, αιμορραγία που ελέγχεται δύσκολα λόγω υποθερμίας (<96° F), αιμορραγία με θρομβοπάθεια (κλινική ή INR>1,5), να απαιτείται μετάγγιση φρέσκου

ολικού αίματος, μετάγγιση (ή αναμενόμενη) άνω των 4 ΜΣΕ, αναμενόμενη σημαντική χειρουργική αιμορραγία.

- a. Hypotensive from blood loss
- b. Base deficit >6 mmol/L
- c. Difficult to control bleeding associated with hypothermia (temperature $<96^{\circ}\text{C}$)
- d. Coagulopathic bleeding (clinically or $\text{INR} >1.5$)
- e. Require damage control maneuvers
- f. Require fresh whole blood
- g. Anticipated or actual transfusion of >4 units of PRBC
- h. Anticipated significant operative hemorrhage

Σχήμα 11: Κριτήρια για την χορήγηση rFVIIa

Αναφέρεται ότι παρόλο που κατά βάση τηρήθηκαν τα κριτήρια, υπήρχαν ασθενείς που ενώ πληρούσαν τα κριτήρια για χορήγηση, πληρούσαν ένα κριτήριο για μη χορήγηση και αντίστροφα. Οι ασθενείς που έλαβαν rFVIIa ήταν πιο βαριά τραυματισμένοι, είχαν μεγαλύτερα σκορ σοβαρότητας τραυματισμού ISS (άνω του 15), σε μεγαλύτερο ποσοστό ανάγκη για μαζική μετάγγιση, μεγαλύτερη συχνότητα σοβαρών τραυματισμών στον θώρακα την κοιλιά και το κρανίο και στατιστικά σημαντική διαφορά στις φυσιολογικές μεταβλητές κατά την εισαγωγή. Συνεπώς είχαν μεγαλύτερη ανάγκη για μεταγγίσεις παραγώγων αίματος. Παρουσίασαν αύξηση των επιπλοκών όσο αναμενόταν για έναν σοβαρά τραυματισμένο πληθυσμό. Ενώ παρουσίασαν μεγαλύτερη συνολική θνησιμότητα, οι θάνατοι συνέβησαν καθυστερημένα σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν rFVIIa, οι οποίοι παρουσίασαν αυξημένο ποσοστό θανάτων το πρώτο 24ωρο σε σχέση με αυτούς που έλαβαν το φάρμακο. Τα ζωτικά σημεία κατά την εισαγωγή, τα εργαστηριακά αποτελέσματα, το ISS, η κλίμακα Γλασκώβης, η χρήση συστατικών αίματος και η χρήση του rFVIIa είχαν σημαντικά μεγάλη διαφορά ανάμεσα σε αυτούς που έζησαν και σε αυτούς που τελικά κατέληξαν. Μια πολυπαραγοντική μελέτη συνδύασε την αυξημένη θνησιμότητα με υψηλή συχνότητα σφίξεων και μεταγγίσεις ΜΣΕ καθώς και με μειωμένη αρτηριακή πίεση, συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, κλίμακα Γλασκώβης και χρήση rFVIIa. Δεν παρατηρήθηκε, τέλος, κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά θνησιμότητας ή επιπλοκών ανάλογα με την χορήγηση ή όχι rFVIIa. Αναφέρεται ότι το ποσοστό χορήγησης rFVIIa στα κέντρα τραύματος στις ΗΠΑ κυμαίνεται από 0,3 έως 1% των εισαγωγών για τους πολίτες, ενώ στον στρατιωτικό πληθυσμό ανέρχεται στο 2,7%. Το ποσοστό των ασθενών που χρειάζονται μαζική μετάγγιση φτάνει στην έρευνα το 36%, σε

αντίθεση με το 11% που αναφέρεται στους πολίτες. Το ποσοστό θρομβοπάθειας ($INR > 1,5$) έφτασε στην έρευνα το 35%, σε αντίθεση με το 25 έως 28% στον πληθυσμό, ανεξάρτητα από την λήψη rFVIIa. Αναφέρεται ακόμα το θέμα της μάταιης χορήγησης rFVIIa σε ακραίες περιπτώσεις, που οι ασθενείς έχουν έντονη οξείδωση και υποογκαιμία, χαρακτηριστικά που έχει αποδειχθεί σε αρκετές έρευνες ότι προδιαγράφουν την αποτυχία του rFVIIa. Συμπερασματικά, επιβεβαιώνεται η συχνή χρήση του rFVIIa σε στρατιωτικά τραύματα, κυρίως λόγω της μείωσης των αναγκών μετάγγισης, αφού δεν έχει αποδειχτεί ότι μειώνει την συνολική θνησιμότητα, αλλά και δεν αυξάνει τις επιπλοκές. Μεγάλο ρόλο παίζει η χρήση του rFVIIa σαν έσχατη λύση, οπότε και αφορά πιο βαριά τραυματισμένους ασθενείς επηρεάζοντας ανάλογα τις έρευνες. Υπάρχουν, τέλος, δυσκολίες στην ομοιογένεια των ομάδων και των υπό μελέτη πληθυσμών χωρίς να έχει γίνει διάκριση ποιοι ασθενείς τελικά υπάρχει περίπτωση να ωφελούνται ουσιαστικά από την χορήγηση rFVIIa.

Η έρευνα των McMullin NR et al του 2010 (32) αφορά σε μια έρευνα που συσχετίζει την παράταση του χρόνου προθρομβίνης μετά την χορήγηση rFVIIa σε τραυματισμένους ασθενείς, με σοβαρή αιμορραγία με ανεπιθύμητη κατάληξη. Οι μέχρι τώρα έρευνες δείχνουν ότι ο rFVIIa μειώνει τις ανάγκες για μεταγγίσεις και τείνει σε μείωση της θνησιμότητας σε τραύμα. Η κανονικοποίηση των τιμών των PT και aPTT είναι δείκτες αναστροφής της θρομβοπάθειας, χωρίς αυτό να σημαίνει αναγκαστικά κλινική βελτίωση. Από τους 277 διαθέσιμους ασθενείς από τον Μάρτιο του 2002 έως του 2003, τιμές του PT 1 ώρα μετά την δόση ήταν διαθέσιμες στους 169. Περίπου μισοί πήραν rFVIIa και μισοί εικονικό φάρμακο (86 και 83 αντίστοιχα) και τιμές άνω των 18 δευτερολέπτων είχε το 12% αυτών που έλαβαν rFVIIa και το 46% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε κανέναν από αυτούς που έλαβαν rFVIIa δεν χειροτέρεψε ο PT. Ακόμα και σε αυτούς που δεν έφτασε τελικά 1 ώρα μετά την χορήγηση σε χρόνο κάτω των 18 δευτερολέπτων υπήρχε μείωση από την τιμή προ της χορήγησης. Αντίθετα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ένα ποσοστό αύξησε τον χρόνο PT. Ακόμα και κάποιοι που προ της χορήγησης είχαν $PT < 18$ sec, μια ώρα μετά είχαν $PT > 18$ sec. Τονίζεται ότι η ομάδα που έλαβε rFVIIa ήταν σε χειρότερη κατάσταση, με υποθερμία, οξείδωση, μειωμένη συστολική πίεση και υψηλό ISS σκορ. Οι μέσες τιμές PT και aPTT ήταν αρχικά σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα που είχε μετά από μια ώρα $PT > 18$ sec, ανεξάρτητα αν έλαβε rFVIIa ή εικονικό φάρμακο. Σε αυτούς που έλαβαν rFVIIa η αρχικές μέσες τιμές αιμοσφαιρίνης, ινωδογόνου, αιμοπεταλίων και αντιθρομβίνης III ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα που είχε μετά από μια ώρα $PT > 18$ sec. Οι ασθενείς που έλαβαν

rFVIIa και είχαν μετά από μια ώρα PT>18 sec και αντίστοιχα αυτοί που έλαβαν εικονικό φάρμακο είχαν 23 φορές υψηλότερη θνησιμότητα 24ώρου και αντίστοιχα με το εικονικό 6 φορές, 6 φορές υψηλότερη θνησιμότητα 30 ημερών και με το εικονικό 2 φορές, 4 φορές υψηλότερες ανάγκες για μαζικές μεταγγίσεις ενώ με το εικονικό 5 φορές, 3 φορές λιγότερες ημέρες εκτός εντατικής με 1,9 οι αντίστοιχες με το εικονικό και 1,8 φορές λιγότερες ημέρες εκτός νοσοκομείου ίδιες και με το εικονικό. Η παράταση λοιπόν του PT, με κατώφλι τα 18 δευτερόλεπτα, μετά την δόση σχετίζεται με στατιστικά σημαντική αύξηση της 24ωρης και 30ήμερης θνησιμότητας, των μαζικών μεταγγίσεων και με μείωση των εκτός εντατικής μονάδας ημερών. Δεν υπάρχει κάποιος εξειδικευμένος έλεγχος για την μέτρηση της αποτελεσματικότητας του rFVIIa. Το PT χρησιμεύει στην μέτρηση του χρόνου σχηματισμού του θρόμβου από τον ιστικό παράγοντα και απεικονίζει τις αιμοστατικές διαταραχές και την έλλειψη του παράγοντα VII, V, X, II ή I με ποικίλου βαθμού παράταση. Η μελέτη αυτή εστίασε στον χρόνο προθρομβίνης (PT), γιατί ο PT είναι ενδεικτικός για την οδό του ιστικού παράγοντα και είναι ευαίσθητος στην εξωγενή χορήγηση rFVIIa. Ωστόσο η βελτίωσή του δεν συνεπάγεται αναγκαστικά και κλινική ανταπόκριση στον rFVIIa. Σε άλλες έρευνες ότι κλινική απάντηση στην χορήγηση rFVIIa συνεπάγεται και βελτίωση του PT. Οι χαμηλές τιμές αιμοσφαιρίνης, ινωδογόνου και αιμοπεταλίων στην ομάδα αυτών που έχουν παρατεταμένο PT μετά την δόση rFVIIa θεωρείται ότι οι παράγοντες αυτοί περιορίζουν τον σχηματισμό θρόμβου και προτείνεται η χορήγηση επιπλέον συστατικών αίματος στην ομάδα αυτή.

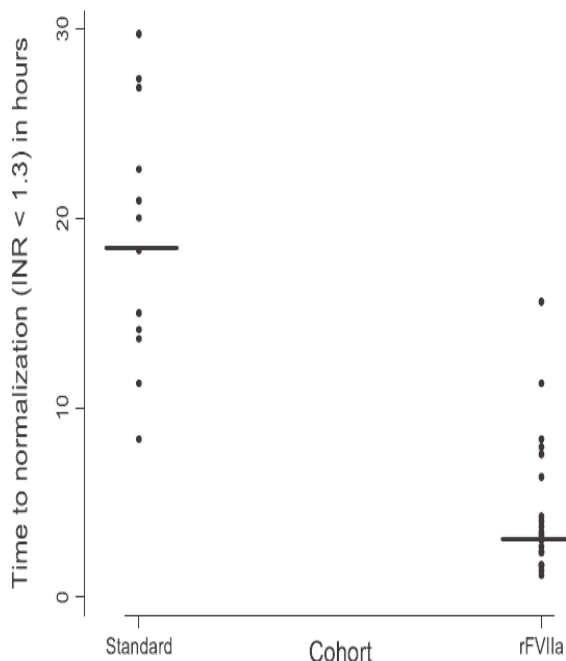
	rFVIIa Treatment (N = 86)					Placebo Treatment (N = 83)				
	1-h PT ≥18 s		1-h PT <18 s		p	1-h PT ≥18 s		1-h PT <18 s		p
	Group (n = 10)		Group (n = 76)			Group (n = 38)		Group (n = 45)		
	No.		No.			No.		No.		
	Observed	Values	Observed	Values		Observed	Values	Observed	Values	
24-hr mortality	10	6 (60)	76	2 (3)	<0.001	38	4 (11)	45	1 (2)	0.174
30-d mortality	10	6 (60)	73	8 (11)	0.001	37	11 (30)	44	6 (14)	0.102
MT*	9	4 (44)	74	8 (11)	0.022	36	14 (39)	44	3 (7)	<0.001
ICU-free days [†]	9	6 ± 11.6	72	18 ± 10.9	0.002	37	9 ± 11.5	43	17 ± 11.2	0.003
Hospital-free days [†]	10	4 ± 8.9	73	7 ± 9.5	0.330	37	4 ± 8.2	44	7 ± 9.1	0.200
Data are n (%) for 24-hr and 30-d mortality, and data are mean values ± SD for ICU- and hospital-free days.										
* Massive transfusion was defined as >20 units of RBC within 48 hr of admission.										
† Through day 30.										

Σχήμα 12: Κλινικά αποτελέσματα στις δύο ομάδες ανάλογα με το PT

Τέλος τονίζεται ότι έχει βρεθεί και προταθεί ότι η πρόωπη χρήση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος(FFP) συσχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα και λιγότερη αιμοαραιώση,

οπότε και προτείνεται η σχέση 1:1 ή 1:2 FFP με ΜΣΕ, ενώ στην έρευνα η σχέση που χρησιμοποιείται είναι 1:4 ή λιγότερο.

Η έρευνα των Nishijima DK et al του 2010 (33) μελετάται η αποτελεσματικότητα του rFVIIa στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ενός επιπέδου 1 κέντρου τραύματος σε ασθενείς που λάμβαναν βαρφαρίνη και είχαν τραυματική ενδοκράνια αιμορραγία (tICH). Η τραυματική βλάβη του εγκεφάλου είναι η πέμπτη κύρια αιτία θανάτου και η βαρφαρίνη το πιο συχνό συνταγογραφούμενο χρόνιο αντιπηκτικό σήμερα στις ΗΠΑ. Η πρόωπη εύρεση και αντιστροφή της θρομβοπάθειας από βαρφαρίνη πιστεύεται ότι βελτιώνει το αποτέλεσμα των ασθενών με tICH. Είναι κρίσιμη η αποτελεσματική και γρήγορη αντιστροφή σε ικανοποιητικά επίπεδα INR μιας και όσοι υπόκεινται σε νευροχειρουργική επέμβαση με $INR > 1,25$ έχουν αυξημένη μετεγχειρητική θνησιμότητα. Η αντιστροφή όμως με Βιταμίνη Κ και FFP είναι συχνά προβληματική ή χρονοβόρα, ενώ η χρήση rFVIIa έχει συσχετιστεί με αντιστροφή ανεβασμένων τιμών INR. Σαράντα πέντε ασθενείς πληρούσαν τα τελικά κριτήρια για την έρευνα από τον Ιανουάριο του 1999 έως τον Μάρτιο του 2009, με πιο συχνό μηχανισμό τραυματισμού την πτώση από ύψος, πιο συνηθισμένη ένδειξη για αντιπηκτικά το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής, μέση κλίμακα Γλασκώβης 14, μέσο ISS 16 και μέσο αρχικό INR 2,72. Η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 35%. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών, η σοβαρότητα της κάκωσης και η σοβαρότητα των ευρημάτων στην αξονική τομογραφία ήταν παρόμοια μεταξύ αυτών που έλαβαν rFVIIa και αυτών που δεν έλαβαν. Η μέση δόση ήταν 17,7 mg/Kg με μέση ώρα χορήγησης 2,1 ώρες μετά την άφιξη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και όλοι οι ασθενείς έλαβαν FFP. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ανάμεσα σε αυτούς που έλαβαν και σε αυτούς που δεν έλαβαν rFVIIa, μόνο μία τάση για αύξηση των ΘΕΕ σε αυτούς που έλαβαν rFVIIa. Η διόρθωση του INR ήταν πιο γρήγορη και πιο πιθανή στην ομάδα του rFVIIa. Δεν υπήρχε διαφορά στην επαναληπτική αξονική τομογραφία εγκεφάλου ανάμεσα στις δυο ομάδες. Στην ομάδα που έλαβε rFVIIa διαπιστώθηκε μια τάση πιο πολλοί ασθενείς να υπόκεινται σε νευροχειρουργική επέμβαση και πιο σύντομα χωρίς όμως να επηρεάζεται η επιβίωσή τους. Η γρήγορη αναστροφή του INR που φάνηκε στην έρευνα με την χορήγηση rFVIIa είναι πολύ σημαντική για τους ασθενείς με τραυματική κάκωση εγκεφάλου.



Σχήμα 13: Χρόνος επιστροφής INR στα φυσιολογικά επίπεδα

διόρθωση της θρομβοπάθειας πριν από επείγουσα κρανιοτομή σε αμβλύ τραύμα. Πρόσφατες έρευνες σε τραυματική ενδοκράνια αιμορραγία έδειξαν ότι ο rFVIIa διορθώνει αποτελεσματικά την θρομβοπάθεια, μειώνει τον χρόνο για νευροχειρουργική επέμβαση και είναι πιο συμφέρον οικονομικά από το πλάσμα. Επιπλέον έρευνες έδειξαν όμως ότι δεν βελτιώνει την εξέλιξη του αιματώματος και την θνησιμότητα. Η συγκεκριμένη έρευνα ασθενείς με αμβλύ τραύμα με τραυματική εγκεφαλική βλάβη και θρομβοπάθεια που χρειάζονται επείγουσα κρανιοτομή. Η υπόθεση είναι ότι σε αυτήν την ομάδα ασθενών που χρήζουν επείγουσας νευροχειρουργικής επέμβασης η χορήγηση rFVIIa σχετίζεται με την αποτελεσματική διόρθωση της θρομβοπάθειας, την μείωση των αναγκών σε μεταγγίσεις προϊόντων αίματος και την συνολική εξοικονόμηση χρημάτων στην θεραπεία. Μελετήθηκαν 28 ασθενείς που υπέστησαν επείγουσα κρανιοτομή στο διάστημα της έρευνας. Η μέση ηλικία ήταν 50 ετών με το 79% να είναι άνδρες. Ο πιο συχνός μηχανισμός κάκωσης ήταν η πτώση και το 36% των ασθενών έπαιρνε την ώρα του τραυματισμού βαρφαρίνη. Η ενδοκράνια παθολογία περιλαμβάνει υποσκληρίδιο (75%), ενδοπαρεγχυματικό (14%) και επισκληρίδιο αιμάτωμα (11%). Οι μισοί ασθενείς έλαβαν rFVIIa και οι μισοί όχι. Η ομάδα που έλαβε rFVIIa ήταν γηραιότερη αλλά χωρίς άλλες διαφορές σε γένος, κλίμακα Γλασκώβης ή σοβαρότητα τραύματος. Δεν είχαν διαφορές οι δύο ομάδες στα συνολικά τραύματα του υπόλοιπου κορμού και άκρων και ενώ δεν είχαν στατιστική διαφορά στο INR κατά την εισαγωγή, πιο πολλοί στην ομάδα που έλαβε rFVIIa λάμβαναν βαρφαρίνη. Η ομάδα αυτή μετά την διόρθωση της θρομβοπάθειας είχε

Όπως και στην πλειοψηφία των ερευνών όμως δεν φάνηκε διαφορά στην θνησιμότητα αλλά ούτε και σημαντική αύξηση στις ΘΕΕ. Επίσης η γρήγορη αναστροφή του INR δείχνει να οδηγεί και σε μείωση των αναγκών σε FFP, με παλαιότερη μελέτη να δείχνει ότι είναι και πιο συμφέρον οικονομικά από την χορήγηση πολλών μονάδων FFP. Για την αξιολόγηση του αιματώματος εκτιμήθηκε το Marshall σκορ στο οποίο δεν βρέθηκε καμία διαφορά με την χρήση rFVIIa.

Η έρευνα των Brown CVR et al του 2010 (34) αναλύεται η χορήγηση rFVIIa για την

χαμηλότερο INR πριν την κρανιοτομή. Τα αποτελέσματα ήταν να παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική μείωση στις ανάγκες για μεταγγίσεις, με το μόνο που δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά να είναι οι μονάδες πλάσματος. Η μέση τιμή των προϊόντων αίματος και το συνολικό κόστος μεταγγίσεων ήταν σημαντικά μειωμένα στην ομάδα που έλαβε rFVIIa. Δεν παρουσιάστηκαν ΘΕΕ σε καμία ομάδα ενώ συνέβησαν 7 θάνατοι στην ομάδα που έλαβε rFVIIa (4 ήταν σε δεύτερη φάση λόγω αίτησης των ασθενών και των συγγενών για να σταματήσει η φροντίδα) και 4 σε αυτούς που δεν έλαβαν. Δεν υπήρχε τέλος διαφορά στις μέρες παραμονής στην μονάδα εντατικής θεραπείας ή στο νοσοκομείο.

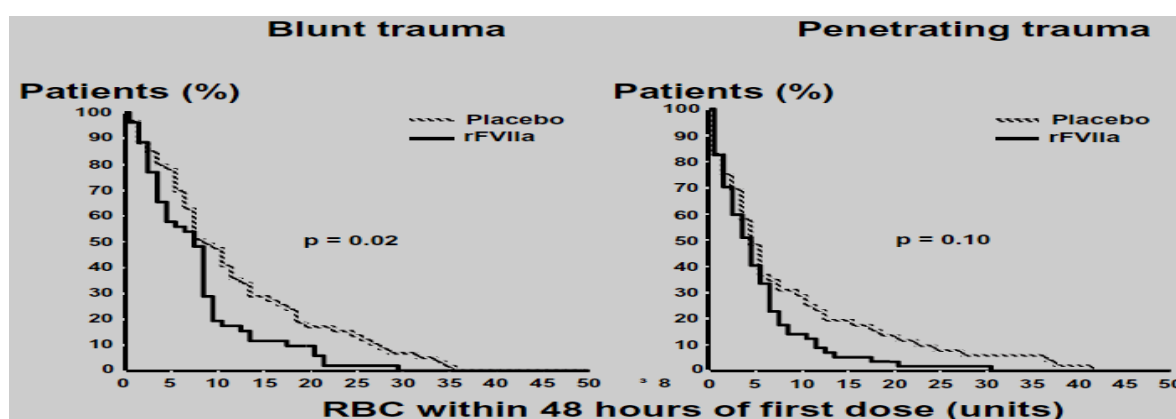
	rFVIIa (n = 14)	No-rFVIIa (n = 14)	p
PRBC preoperative	0 (0–2)	4 (2–8)	0.001
PRBC intraoperative	1 (0–2)	5 (2–8)	0.002
PRBC postoperative	1 (0–2)	3 (2–5)	0.002
PRBC total	4 (1–5)	14 (10–17)	0.001
FFP preoperative	2 (0–3)	5 (0–7)	0.062
FFP intraoperative	1 (0–2)	3 (1–5)	0.017
FFP postoperative	2 (0–3)	6 (0–7)	0.017
FFP total	6 (2–9)	12 (7–16)	0.004
FFP, fresh frozen plasma; PRBC, packed red blood cells.			

Σχήμα 14: Σύγκριση μέσων τιμών των μεταγγίσεων με την χρήση του συστήματος Wilcoxon's Rank Sum Test

Στην συζήτηση αναφέρεται ότι ήταν τέτοια η μείωση στις απαιτήσεις για μετάγγιση κατά το χειρουργείο και μετεγχειρητικά ώστε, συνυπολογίζοντας και το μεγάλο κόστος του rFVIIa, η ομάδα που έλαβε rFVIIa είχε μικρότερο συνολικό κόστος, συμπέρασμα στο οποίο καταλήγουν και άλλες έρευνες. Αναφέρεται ότι παρόλο που στην έρευνα δεν υπήρξαν ΘΕΕ επιπλοκές, άλλες έρευνες αναφέρουν κίνδυνο και συνίσταται προσοχή. Τονίζεται ότι η ομάδα που έλαβε rFVIIa είχε μεγαλύτερη ηλικία και περισσότερους ασθενείς που λάμβαναν βαρφαρίνη, παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα στο τραύμα. Συμπερασματικά η έρευνα συστήνει την χρήση του rFVIIa σε ασθενείς με θρομβοπάθεια, με εγκεφαλικά τραύματα που χρήζουν επείγουσας κρανιοτομής, αφού διορθώνει αποτελεσματικά την θρομβοπάθεια, μειώνει τις ανάγκες μετάγγισης ΜΣΕ και πλάσματος και μειώνει το συνολικό κόστος.

Η έρευνα των Boffard KD et al του 2009 (35) είναι μια ανασκόπηση που αναφέρεται στον περιορισμό της απώλειας αίματος με την χορήγηση rFVIIa. Αναφέρεται ότι η αιμορραγία είναι σημαντική αιτία θανάτου παγκοσμίως και υπολογίζεται ότι επιφέρει περίπου 5 εκατομμύρια θανάτους ετησίως ανά τον κόσμο. Η σοβαρή αιμορραγία είναι η κύρια αιτία θανάτου στο τραύμα. Ενώ οι προσπάθειες γίνονται για να σταματήσει η αιμορραγία και να

διατηρηθεί ο όγκος αίματος, η θρομβοπάθεια που σχετίζεται με το τραύμα είναι βασικός παράγοντας που συμβάλλει στον θάνατο στο τραύμα. Μηχανισμοί και αίτια της θρομβοπάθειας είναι η αραίωση των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων, η υποθερμία, η οξείδωση και η θρομβοπάθεια από κατανάλωση παραγόντων πήξης στην προσπάθεια αιμόστασης. Χειρουργική παρέμβαση και μεταγγίσεις μπορεί να είναι αναποτελεσματικές μέχρι και στο 50% των περιπτώσεων σε τραύμα. Υπάρχουν όμως έρευνες που αναφέρουν ότι οι μεταγγίσεις συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για αύξηση της θνησιμότητας, της παραμονής σε μονάδα εντατικής θεραπείας και παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο.



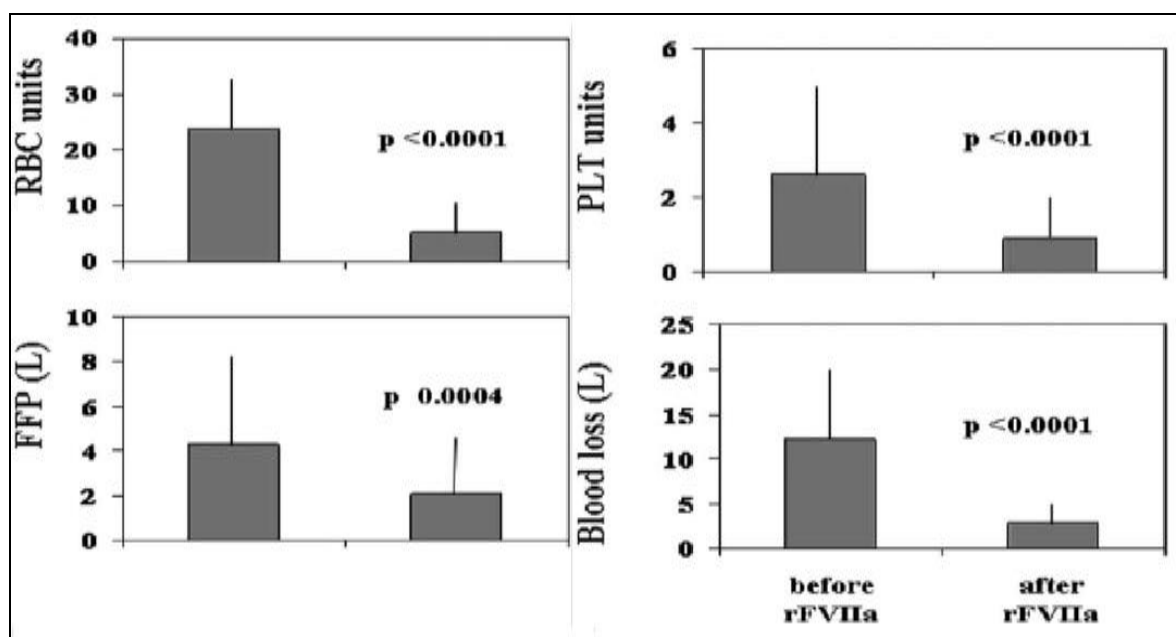
Σχήμα 15: Οι ανάγκες μεταγγίσεων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών τις πρώτες 48 ώρες από έναρξη της θεραπείας.

Πραγματοποιήθηκαν δύο παράλληλες μελέτες για την αξιολόγηση την αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της χορήγησης rFVIIa ως συμπληρωματικής θεραπείας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ανάλογα με το αν έλαβαν τρεις δόσεις rFVIIa (200, 100, 100) ή τρεις δόσεις εικονικού φαρμάκου. Το κύριο σημείο έρευνας και των δυο μελετών ήταν οι ΜΣΕ που μεταγγίστηκαν το πρώτο 48ωρο μετά την χορήγηση rFVIIa ή εικονικού φαρμάκου. Μελετήθηκαν επίσης για τις 30 ημέρες η θνησιμότητα, οι ημέρες χωρίς αναπνευστήρα, οι ημέρες εκτός μονάδας εντατικής θεραπείας και η ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων (MOF) και το οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (ARDS). Αναλύθηκαν δεδομένα για 143 ασθενείς με αμβλύ τραύμα και 134 με διεισδυτικό. Και στις δυο κατηγορίες η μείωση στις ανάγκες για μετάγγιση, είτε ΜΣΕ είτε αιμοπεταλίων και πλάσματος, ήταν στατιστικά σημαντική. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην θνησιμότητα, είτε 48ωρή είτε 30ήμερη. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στους ασθενείς με αμβλύ τραύμα στην εμφάνιση MOF ή ARDS στο πρώτο 48ωρο ή ARDS στις 30 ημέρες. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στις ημέρες παραμονής στην μονάδα

εντατικής θεραπείας, σε αναπνευστήρα ή στο νοσοκομείο. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στις ΘΕΕ. Η μείωση στις ανάγκες για μετάγγιση είναι ενδεικτική της αποτελεσματικότητας του rFVIIa στην μείωση της αιμορραγίας. Η μείωση αυτή μπορεί να βελτιώνει μακροπρόθεσμα και τα κλινικά αποτελέσματα αφού όπως προκύπτει από έρευνες οι μαζικές μεταγγίσεις σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα. Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών που δεν επιβίωσαν κατέληξε το πρώτο 48ωρο. Σε αυτούς τους ασθενείς ίσως ήταν μάταιες οι προσπάθειες θεραπείας και δεν βοήθησαν στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας. Οι θάνατοι από το τραύμα έχουν συγκεκριμένη τρικόρυφη κατανομή, 1^η κορυφή στον τόπο του ατυχήματος όπου συμβαίνει το 50% των θανάτων, 2^η κορυφή αμέσως μετά το ατύχημα (με τους μισούς θανάτους να οφείλονται σε αιμορραγία) και 3^η κορύφωση αργότερα λόγω του σοκ, της ανεπάρκειας οργάνων ή των λοιμώξεων. Το κλινικό ενδιαφέρον εστιάζεται στον αυξανόμενο αριθμό των ασθενών που έρχονται ζωντανοί στο νοσοκομείο βαριά τραυματισμένοι και σε σοκ. Στην έρευνα φάνηκε σημαντική μείωση σε ασθενείς με αμβλύ τραύμα και ARDS ή MOF με την χρήση του rFVIIa. Φάνηκε επίσης μια τάση μείωσης των ημερών παραμονής στην μονάδα εντατικής θεραπείας, γεγονός που δικαιολογεί περαιτέρω ανάλυση για πιθανή μείωση του συνολικού κόστους της θεραπείας. Συμπερασματικά η έρευνα επιβεβαίωσε το σημαντικό όφελος της χορήγησης rFVIIa ως συμπληρωματικής θεραπείας στην διαχείριση του αμβλέως τραύματος και έδειξε τάση για καλύτερο έλεγχο της αιμορραγίας στο διεισδυτικό τραύμα. Στο θέμα της ασφάλειας δεν φάνηκε να συνδέεται η χορήγηση rFVIIa με αύξηση των θανάτων ή των ΘΕΕ.

Η έρευνα των Sartori MT et al του 2009 (36) αναλύεται η αποτελεσματικότητα του rFVIIa σε κρίσιμη αιμορραγία βάση της κλινικής εμπειρίας στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Παδούα. Η μαζική αιμορραγία απαιτεί χειρουργικούς χειρισμούς, αλλά και έγχυση κολλοειδών υγρών και παραγώγων αίματος για την διόρθωση της υποογκαιμίας, της αναιμίας και της θρομβοπάθειας, με την υποθερμία, την οξείδωση και την υπασβεστιαμία να επηρεάζουν περαιτέρω το αιμοστατικό αποτέλεσμα. Η θρομβοπάθεια μαζί με την υποθερμία και την οξείδωση αποτελούν την «τριάδα του θανάτου» η οποία είναι υπεύθυνη για τα υψηλά ποσοστά θανάτων. Οι μαζικές μεταγγίσεις μπορεί να επιφέρουν ανεπιθύμητα αποτελέσματα, όπως υπερφόρτωση με υγρά μέχρι σύνδρομο TRALI. Η διόρθωση της θρομβοπάθειας είναι συνεπώς πολύ σημαντική στην αντιμετώπιση της σοβαρής αιμορραγίας και στο κομμάτι αυτό δείχνει να παίζει πολύ σημαντικό ρόλο ο rFVIIa. Η μελέτη περιλαμβάνει 31 ασθενείς που εισήχθησαν στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο της

Παδούα στο διάστημα Φεβρουάριος 2005- Οκτώβριος 2007, 21 άνδρες και 10 γυναίκες με μέση ηλικία 55,3 έτη. Όλοι οι ασθενείς είχαν ακατάσχετη αιμορραγία (απώλεια όλου του όγκου αίματος σε 24 ώρες ή άνω του 50% σε 3 ώρες) παρόλες τις μεταγγίσεις και τις χειρουργικές παρεμβάσεις. Η δόση του rFVIIa ήταν 90-120 $\mu\text{g/Kg}$ με πιθανή επανάληψη στις 2-3 ώρες. Από του 31 ασθενείς οι 28 ανταποκρίθηκαν πλήρως ή μερικώς στην χορήγηση rFVIIa, δηλαδή σταμάτησε ή μειώθηκε η αιμορραγία. Στους 3 ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν, και κατέληξαν τελικά, βρέθηκαν τελικά και άλλες εστίες αιμορραγίας που δεν είχαν διαπιστωθεί και αντιμετωπιστεί.



Σχήμα 16: Ο μέσος όρος των μεταγγίσεων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών, φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, αιμοπεταλίων και της απώλειας αίματος στους 28 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν πριν και μετά την χορήγηση rFVIIa

Οι 28 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν χρειάστηκαν σημαντικά λιγότερες μεταγγίσεις παραγώγων αίματος μετά την χορήγηση rFVIIa, ενώ επίσης σημαντική ήταν η μείωση και στην ανάλυση όλων των ασθενών ανεξάρτητα από την ανταπόκριση. Επίσης παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στους παράγοντες πήξης των ασθενών μετά την χορήγηση του rFVIIa. Με τον συνδυασμό της μετάγγισης ΜΣΕ και χορήγησης rFVIIa αυξήθηκε σημαντικά η αιμοσφαιρίνη των ασθενών αυτών. Ακόμα, η χορήγηση rFVIIa επέφερε μείωση της οξείδωσης. Ανεπιθύμητες ενέργειες είχαμε σε 4 ασθενείς (12,8%). Στο τέλος, 15 ασθενείς ήταν ζωντανοί μετά το πρώτο 24ωρο από την χορήγηση rFVIIa και 9 στις 30 ημέρες. Συνοψίζοντας ο rFVIIa φάνηκε στην έρευνα αποτελεσματικός στο 90,3% των περιπτώσεων, οδηγώντας σε σημαντική μείωση των μεταγγίσεων και της απώλειας αίματος, άνοδο της αιμοσφαιρίνης και σταθεροποίηση των ασθενών. Άρα συμβάλλει

ουσιαστικά σαν συμπληρωματική θεραπεία. Επέφερε άμεση βελτίωση του αιμοστατικού προφίλ με μείωση των χρόνων PT και APTT και σταθεροποίηση των επιπέδων ινωδογόνου και αιμοπεταλίων. Τα επίπεδα της αντιθρομβίνης στους ασθενείς ήταν πολύ χαμηλά υποδηλώνοντας ότι η αραιωτική θρομβοπάθεια δεν διορθώθηκε με FFP ή άλλα μέτρα. Το κλινικό αποτέλεσμα της χορήγησης rFVIIa σχετίζεται με την βελτίωση των παραγόντων πήξης, μικρή βελτίωση των οποίων παρατηρήθηκε και στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν. Η οξείδωση συνδέεται άμεσα με αυξημένα ποσοστά θανάτου και φάνηκε ότι μπορεί να καταστήσει αναποτελεσματικό τον rFVIIa αν δε διορθωθεί. Βασικό μειονέκτημα της έρευνας είναι ότι δεν υπάρχει ομάδα ελέγχου με αποτέλεσμα να μη μπορεί να υπολογιστεί η επίδραση του rFVIIa στην θνησιμότητα. Οι ΘΕΕ βρέθηκαν περίπου 13%, συμβατό με αρκετές έρευνες που τις υπολογίζουν από 9 έως 25% και ίσες με αυτές σε ασθενείς με εικονικό φάρμακο. Συνεπώς η έρευνα καταλήγει ότι ο rFVIIa είναι αποτελεσματικός ως συμπληρωματική θεραπεία στην διαχείριση της ακατάσχετης αιμορραγίας, με προσοχή σε τυχόν συνοδά νοσήματα που μπορεί να επιφέρουν επιπλοκές, συστήνοντας βεβαίως περαιτέρω έρευνα.

Η έρευνα των Fox CJ et al του 2009 (37) είναι μια μελέτη περιστατικών για την αποτελεσματικότητα του rFVIIa ως συμπληρωματική θεραπεία στον έλεγχο της βλάβης σε αγγειακά τραύματα σε μάχη. Παρόλη την πρόοδο στην διαχείριση του τραύματος και την μείωση της θνησιμότητας, τα ποσοστά παραμένουν αρκετά υψηλά. Η θρομβοπάθεια συμβάλλει καθοριστικά σε αυτό καθιστώντας την προσθήκη του rFVIIa ως συμπληρωματική θεραπεία πολύ σημαντική. Με τις περισσότερες αγγειακές βλάβες στο Ιράκ και το Αφγανιστάν να χρειάζονται μαζικές μεταγγίσεις η εκλεκτική χρήση του rFVIIa είναι σημαντική αλλά και μη καθορισμένη ακόμα. Ο σκοπός της έρευνας είναι να μελετήσει την επίδραση του rFVIIa στην επιδιόρθωση αγγειακών βλαβών ως συμπληρωματική θεραπείας σε βλάβες την ώρα της μάχης. Τα δεδομένα συλλέχτηκαν από το αμερικάνικο στρατιωτικό νοσοκομείο της Βαγδάτης το διάστημα Απρίλιος 2006 – Αύγουστος 2007. Οι ασθενείς μοιράστηκαν σε δύο ομάδες με παρόμοια χαρακτηριστικά με τη διαφορά ότι στην δεύτερη ομάδα χορηγήθηκε και rFVIIa μαζί με τους λοιπούς χειρισμούς. Η δόση ήταν από 90 έως 120 $\mu\text{g/Kg}$. Το βασικό αποτέλεσμα που μελετήθηκε ήταν η επαναφορά των αρχικά διαταραγμένων εργαστηριακών τιμών και ζωτικών σημείων στα φυσιολογικά επίπεδα και η επιτυχής επαναγγείωση του άσφυγμου σκέλους, με βάση τον ψηλαφητό σφυγμό και τον φυσιολογικό σφυροβραχιόνιο δείκτη. Συνολικά ελέχθησαν

53 σοβαρά τραυματισμένοι ασθενείς και έγινε αποκατάσταση 93 αγγειακών βλαβών. Το μέσο σκορ σοβαρότητας τραύματος ήταν 27,4.

Φυσιολογική επίδραση του ελέγχου της βλάβης και αναζωογόνησης και πρώιμη χορήγηση rFVIIa: Στην ομάδα που έλαβε rFVIIa φάνηκε φυσιολογική ανάρρωση από την αρχική οξείδωση και θρομβοπάθεια, με την οξείδωση και την αναιμία να είναι ουσιαστικά βελτιωμένα και στην ομάδα ελέγχου. Και οι δύο ομάδες παρουσίασαν αύξηση της αρτηριακής πίεσης και μείωση της καρδιακής συχνότητας σε αποδεκτά όρια μέχρι να μεταφερθούν στην μονάδα εντατικής θεραπείας. Η διόρθωση της αναιμίας στην υπό μελέτη ομάδα αντανακλάται στις διαφορές των παραγώγων αίματος που χορηγήθηκαν.

Blood Component	Control	rFVIIa	p
Total Blood Products (OR) (U)*	6.7 ± 5.2	16.7 ± 11.2	<0.001
FFP (OR) (U)	4.5 ± 3.8	13.4 ± 9.2	<0.001
Plasma: RBC ratio	1:1.5	1:1.2	0.20
Cryoprecipitate (U)	0	10 ± 10.7	<0.001
Platelets (6pk) (U)	1.8 ± 1.1	1.19 ± 0.91	0.64
OR crystalloid (L)	3.9 ± 1.7	3.7 ± 1.7	0.74
ICU crystalloid (L)	3.8 ± 2.6	2.6 ± 2.4	0.14
ICU blood products (L)*	3.0 ± 5.8	4.2 ± 6.6	0.61
Massive transfusion (≥10 units)	42%	83%	0.002

* Packed RBCs + whole blood.
FFP, fresh frozen plasma or thawed plasma; OR, operating room

Σχήμα 17: Σύνοψη των μέσων απαιτήσεων για μεταγγίσεις κατά την χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με την χορήγηση rFVIIa

με περισσότερα προϊόντα αίματος, περισσότερο φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και κρυοκαθίζημα, έλαβαν περισσότερα συνολικά συστατικά του αίματος και οι ασθενείς που χρειάστηκαν μαζικές μεταγγίσεις ήταν επίσης αυξημένοι σε σχέση με την ομάδα που δεν έλαβε rFVIIa. Ο λόγος φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος προς μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες και κοντά στο επιθυμητό 1:1. Σε αντίστοιχα επίπεδα στις δύο ομάδες ήταν και η χορήγηση κρυσταλοειδών.

Συμπληρωματική χορήγηση rFVIIa και κλινικά αποτελέσματα της αγγειακής ανακατασκευής: Έγιναν χειρισμοί για τον έλεγχο της βλάβης για διόρθωση 93 μείζονων αγγειακών τραυματισμών σε 53 σοβαρά τραυματισμένους ασθενείς. Η 24ωρη επιβίωση ήταν 94%. Έγιναν 11 απορρίψεις μοσχεύματος που οδήγησαν σε 8 ακρωτηριασμούς (ποσοστό 15%). 41 ασθενείς έλαβαν rFVIIa ως συμπληρωματική θεραπεία με το 12,2% αυτών να παρουσιάσουν πρώιμες θρομβωτικές βλάβες ανάλογα τον χειρισμό, σε αντίθεση με το 8,3% της ομάδας ελέγχου και μικρότερο ποσοστό χρειάστηκε τελικά ακρωτηριασμό

Ο INR βελτιώθηκε σημαντικά στην υπό μελέτη ομάδα ενώ ήταν αυξημένος στην ομάδα ελέγχου κατά την εισαγωγή στην μονάδα εντατικής θεραπείας. Η θερμοκρασία παρουσίασε πτώση στην υπό μελέτη ομάδα, όχι όμως στατιστικά σημαντική. Οι ασθενείς που έλαβαν rFVIIa μεταγγίστηκαν

στην ομάδα που έλαβε rFVIIa. Οι παρατηρούμενες διαφορές όμως δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

Η έρευνα παρουσιάζει μια διαφορετική προσέγγιση της αντιμετώπισης των ασθενών που κατέφθαναν με αγγειακούς τραυματισμούς σε αιμορραγικό σοκ και πιθανή ανάγκη για μαζική μετάγγιση, σε αντίθεση με την μέχρι τώρα προτίμηση για ακρωτηριασμό. Οι διεθνείς οδηγίες (CENTCOM) περιγράφουν χορήγηση 90-120 $\mu\text{g/Kg}$ rFVIIa στο ΤΕΠ με επιπλέον δόση διεγχειρητικά για την διόρθωση της θρομβοπάθειας και την μείωση της αιμορραγίας. Η χρήση του rFVIIa για μεμονωμένες απώλειες βασίζεται στην κατάσταση του ασθενούς, στις ανάγκες για μετάγγιση, στην συνολική ανταπόκριση στην ανάνηψη, στο χειρουργικό πλάνο, στην επιλογή του θηράποντα. Τραύμα σε πολλαπλά αγγεία και πιθανή μαζική μετάγγιση είναι πρακτικά ένδειξη για χορήγηση rFVIIa. Τα κρυσταλλοειδή διαλύματα παραμένουν στο ελάχιστο για να αποφευχθεί περαιτέρω αραιωτική θρομβοπάθεια. Σε βλάβες που αφορούν μεμονωμένο άκρο ο rFVIIa χρησιμοποιείται με φειδώ ενώ η ηπαρίνη χρησιμοποιείται σπάνια και κυρίως σε τραύματα σε ένα άκρο. Η σημασία της διόρθωσης της θρομβοπάθειας του τραύματος έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον γιατί αποτελεί προτεραιότητα κατά την αρχική εκτίμηση και θεραπεία, ενώ η διόρθωσή της επιτρέπει στους χειρουργούς να επικεντρωθούν στον χειρουργικό έλεγχο της αιμορραγίας και να κάνουν παρατεταμένη αγγειακή αποκατάσταση. Δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που σχεδιάστηκαν για να μελετήσουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του rFVIIa έδειξαν ίση κατανομή των ΘΕΕ στις δυο ομάδες και μικρότερη πολυοργανική ανεπάρκεια και ανάγκες μεταγγίσεων στους ασθενείς που έλαβαν rFVIIa, καταλήγοντας σε ωφέλιμη δράση της πρώιμης χορήγησης rFVIIa ως συμπληρωματική θεραπεία. Αντίστοιχα και σε άλλες έρευνες οι ΘΕΕ δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Στην έρευνα βρέθηκε ότι οι ΘΕΕ δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες, οι απορρίψεις μοσχευμάτων αποδόθηκαν σε τεχνικά θέματα και όχι στον rFVIIa και αντίστοιχα οι διασώσεις μελών ήταν αντίστοιχα μοιρασμένες στις δύο ομάδες χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές. Η διόρθωση της οξείδωσης και της θρομβοπάθειας ήταν πληρέστερη στην ομάδα του rFVIIa. Και στις δύο ομάδες όμως ήταν ικανοποιητική η διόρθωση επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα της προηγούμενης αναφοράς για την αποτελεσματικότητα των χειρισμών στο στρατιωτικό αγγειακό τραύμα. Ο μικρός αριθμός ασθενών, η μικρή περίοδος παρατήρησης και ο αναδρομικός σχεδιασμός είναι οι περιορισμοί της μελέτης. Παρατηρήθηκε επίσης ότι η πρώιμη αναγνώριση και διόρθωση του σοκ και της θρομβοπάθειας με έλεγχο της βλάβης και αναζωογόνηση μαζί με rFVIIa

δίνει περισσότερο χειρουργικό χρόνο, απαραίτητο για την διάσωση του μέλους. Η συνολική επίδραση της στρατηγικής αυτής ελέγχου της αγγειακής βλάβης και διόρθωσης της θρομβοπάθειας μένει να διευκρινιστεί, με τα αποτελέσματα από την συγκεκριμένη έρευνα να είναι πολύ ενθαρρυντικά.

Η έρευνα των McQuay N et al του 2009 (38) αφορά την χρήση του rFVIIa σε τραυματική εγκεφαλική βλάβη που απαιτεί επείγουσα κρανιοτομή. Η σοβαρή εγκεφαλική βλάβη τραυματικής αιτιολογίας σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα. Η πρωταρχική βλάβη που συμβαίνει κατά την διάρκεια του τραυματισμού είναι μη αναστρέψιμη και οι προσπάθειες που γίνονται για την αποτροπή καταστροφικών αποτελεσμάτων αποσκοπούν στην αποτροπή δευτεροπαθούς βλάβης. Η αποτροπή της δευτεροπαθούς βλάβης με συνυπάρχουσα θρομβοπάθεια είναι πολύπλοκος στόχος, με τον μηχανισμό ανάπτυξης της θρομβοπάθειας σε ΚΕΚ να μην είναι πλήρως κατανοητός. Η θρομβοπάθεια σε ασθενείς που χρειάζονται επείγουσα αποσυμπίεση μπορεί να είναι μεγαλύτερο πρόβλημα, αφού μπορεί να καθυστερήσει την επέμβαση με αρνητικό αντίκτυπο στο νευρολογικό αποτέλεσμα. Ταχεία αναστροφή της θρομβοπάθειας με μειωμένο ενδιάμεσο χρόνο ως την επέμβαση μπορούν να αποτρέψουν δευτεροπαθή βλάβη. Η κλασσική θεραπεία των διαταραχών αιμόστασης γινόταν με συστατικά αίματος, με αρκετά μειονεκτήματα. Μια εναλλακτική στην αντιστροφή της θρομβοπάθειας είναι ο rFVIIa. Η έρευνα μελετά αν είναι ωφέλιμη η χρήση rFVIIa ως θεραπεία πρώτης γραμμής στην θεραπεία ασθενών με τραυματική κάκωση εγκεφάλου και θρομβοπάθεια που χρήζουν κρανιοτομής. Η μελέτη αφορά ένα κέντρο, είναι αναδρομική, αφορά ασθενείς με σοβαρή εγκεφαλική κάκωση (GCS<8) που απαιτεί κρανιοτομή και με θρομβοπάθεια (INR>1,2). Ο rFVIIa δόθηκε σε μία δόση των 90 μg/Kg προεγχειρητικά. Μελετήθηκαν 18 ασθενείς, κυρίως άνδρες, μέσης ηλικίας 80,5 ετών. Ο μέσος χειρουργικός χρόνος ήταν 130 λεπτά. Οι προ και μετεγχειρητικές τιμές PT και INR έδειξαν ότι η θρομβοπάθεια διορθώθηκε (INR<1,2) σε όλους τους ασθενείς, με ένα ασθενή να χρειαστεί μια επιπλέον δόση rFVIIa. Το ποσοστό θνησιμότητας 55,6% αποδίδεται κυρίως στο γεγονός ότι μετεγχειρητικά στους μισούς ασθενείς απέσυραν την φροντίδα. Σε ένα ασθενή υπήρξε εγκεφαλικός θάνατος και σε έναν έμφραγμα μυοκαρδίου, η μόνη ΘΕΕ (5,6%).

Outcome	Value*
alive	8 (44.4)
dead	10 (55.6)
median ICU LOS	4.00 (6.50–1.00)
median hospital LOS	4.50 (10.5–1.00)
median no. of ventilation days	1.50 (5.25–1.00)
complications	
none	14 (77.8)
coagulopathy	2 (11.1)
major arrhythmia/abnormal electrical act	1 (5.6)
pneumonia	1 (5.6)

Σχήμα 18: Κλινικά αποτελέσματα

Οι επιζήσαντες ήταν λίγο νεότεροι και είχαν 3πλάσια αύξηση στην GCS μετεγχειρητικά από τους μη επιζήσαντες. Τα αποτελέσματα της έρευνας συνάδουν με άλλων ερευνών συγκλείνοντας στον συσχετισμό του rFVIIa με μειωμένο ενδιαμέσο χρόνο έως το χειρουργείο χωρίς σημαντική αύξηση της θνησιμότητας ή των ΘΕΕ. Καθώς ο rFVIIa γίνεται πιο γνωστός ως παράγων αναστροφής της θρομβοπάθειας, πρέπει να εκτιμηθεί το κόστος θεραπείας. Στην έρευνα υπολογίστηκε ότι σε σχέση με τη χρέωση του νοσοκομείου για την συνολική εισαγωγή, το μέσο κόστος για την χορήγηση του rFVIIa ήταν το 8%. Όσον αφορά τις ΘΕΕ συνέβη μόνο ένα περιστατικό το οποίο δεν μπορεί να αποδοθεί πλήρως στον rFVIIa, αλλά ούτε και να αποκλειστεί, ενώ στην μετέπειτα παρακολούθηση δεν φάνηκαν άλλες επιπλοκές. Συμπερασματικά η έρευνα, όντας από τις πρώτες που χρησιμοποίησε τον rFVIIa ως θεραπεία πρώτης γραμμής, έδειξε ότι δείχνει να αναστρέφει γρήγορα και αποτελεσματικά την θρομβοπάθεια και να μειώνει τον χρόνο μέχρι την χειρουργική επέμβαση. Καλά λειτουργικά αποτελέσματα επιτεύχθηκαν ακόμα και σε γηριατρικούς ασθενείς τραύματος.

Η έρευνα των Dutton RP et al του 2009 (39) αφορά τον ρόλο του rFVIIa σε αιμορραγία σε ασθενείς με τραύμα. Η ακατάσχετη αιμορραγία αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στο τραύμα. Ο τραυματισμός είναι η κύρια αιτία θανάτου στις ηλικίες 1-44 ετών και η τρίτη γενικά. Η μαζική αιμορραγία είναι υπεύθυνη για το 35-40% των θανάτων στο τραύμα και συμβάλλει στο 5-10% των θανάτων που συμβαίνουν εβδομάδες ή μήνες αργότερα λόγω πολυοργανικής ανεπάρκειας και σήψης. Η χρήση του rFVIIa για την θεραπεία αιμορραγιών διαφόρων αιτιών, εκτός των ενδείξεων του φαρμάκου, έχει αυξηθεί ραγδαία την τελευταία δεκαετία.

Οξεία τραυματική αιμορραγία: Παρόλη την πρόοδο στον έλεγχο της απειλητικής αιμορραγίας, το πιο σημαντικό παραμένει η εύρεση της πηγής της αιμορραγίας και ο χειρουργικός έλεγχός της. Η ανάνηψη περιλαμβάνει επίσης της εσκεμμένη υπόταση μέχρι τον έλεγχο της αιμορραγίας. Από το 1999 που έγινε διαθέσιμος ο rFVIIa μέχρι σήμερα η χρήση του αυξάνεται διαρκώς. Ενώ φαίνεται να έχει αποτέλεσμα στον πηκτικό μηχανισμό, δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι ευεργετικό σε όλους τους ασθενείς. Είναι μεγάλη ερευνητική πρόκληση ο καθορισμός των ασθενών που ωφελούνται από τον rFVIIa. Η πρώτη έρευνα το 2005 έδειξε μείωση των μεταγγίσεων σε ασθενείς με αμβλύ τραύμα, χωρίς σημαντική διαφορά στην επιβίωση. Οι μετέπειτα έρευνες έδειξαν σημαντική αναστροφή της θρομβοπάθειας χωρίς βελτίωση της θνησιμότητας ή των ημερών νοσηλείας. Οι Perkins et al έδειξαν ότι πρόωμη χορήγηση μειώνει σημαντικά τις ανάγκες μεταγγίσεων χωρίς να

αυξάνει τις ΘΕΕ, ακόμα και σε διαπεραστικό τραύμα. Μεταγενέστερη αναδρομική μελέτη έδειξε ότι στους ασθενείς που έλαβαν rFVIIa, ενώ χρειάστηκαν αρχικά περισσότερες ΜΣΕ και ήταν πιο οξειδωτικοί, η 24ωρη επιβίωση αυξήθηκε και κατανάλωσαν σημαντικά λιγότερα παράγωγα αίματος. Χορήγησή του rFVIIa ως συμπληρωματική θεραπεία μείωσε σημαντικά την πολυοργανική ανεπάρκεια ή το οξύ αναπνευστικό σύνδρομο, χωρίς αύξηση των ΘΕΕ.

Ενδοκράνια αιμορραγία: Η ενδοκράνια αιμορραγία αποτελεί την θανατηφόρα επιπλοκή του τραυματισμού του εγκεφάλου. Η θρομβοπάθεια που συνοδεύει την ΚΕΚ περιπλέκει την κατάσταση σε περίπτωση επείγουσας κρανιοτομής. Η χορήγηση rFVIIa βελτιώνει γρήγορα την θρομβοπάθεια αυτή. Μια μελέτη σε κέντρο νευροτραύματος επιπέδου 1 έδειξε πτώση του INR σε όλους τους ασθενείς χωρίς αύξηση των ΘΕΕ. Προηγούμενη διπλά τυφλή μελέτη έδειξε μείωση στις ημέρες παραμονής στην μονάδα εντατικής θεραπείας και στην συνολική θνησιμότητα και το λειτουργικό αποτέλεσμα. Άλλη έρευνα που μελετούσε την δοσολογία του rFVIIa έδειξε ότι σε ασθενείς με ΑΕΕ αυτοί που έλαβαν δόση 80 μg/Kg είχαν στατιστικά σημαντική μείωση του αιματώματος σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν ενώ αυτοί που έλαβαν δόση 20 μg/Kg παρουσίασαν μείωση αλλά όχι στατιστικά σημαντική. Καμία ομάδα δεν παρουσίασε βελτίωση στην θνησιμότητα 90 ημερών ή στο νευρολογικό αποτέλεσμα. Άλλη έρευνα από κέντρο τραύματος έδειξε επίσης βελτίωση της θρομβοπάθειας και αποτελεσματικότητα στην αναστροφή της βαρφαρίνης καθώς και πιο γρήγορη διόρθωση του INR, επίσης δοσοεξαρτώμενη, με λιγότερες απαιτήσεις σε φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Ακολουθεί μια σειρά ερευνών οι οποίες επιβεβαιώνουν τα παραπάνω συμπεράσματα, γρήγορη αναστροφή του INR, μείωση των απαιτήσεων για μεταγγίσεις, χωρίς αύξηση των ΘΕΕ αλλά και χωρίς επίπτωση στην θνησιμότητα ή στο νευρολογικό αποτέλεσμα.

Αναστροφή αντιθρομβωτικών: Η γνώση για την θρομβοπάθεια στο τραύμα προέρχεται από το γεγονός ότι η οξεία θρομβοπάθεια μεταβάλλεται από την οξείδωση, την υποθερμία και τους μηχανισμούς αραίωσης. Μια πρόσφατη ανασκόπηση αναφέρει μια ποικιλία τρόπων ελέγχου της αιμορραγίας. Είναι γνωστό ότι στην θρομβοπάθεια στο τραύμα εμπλέκονται αρκετοί ανεξάρτητοι μηχανισμοί οι οποίοι αλληλεπιδρούν. Η πρώιμη θρομβοπάθεια πηγάζει από τον σχηματισμό της θρομβίνης λόγω της ιστικής διάσπασης. Οι αντιθρομβωτικές και ινωδολυτικές οδοί είναι ενεργοποιημένες και η αιμορραγία συνεχίζει. Τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι πρώιμη αναστροφή αυτής της θρομβοπάθειας μπορεί να μειώσει 4 φορές την θνησιμότητα. Ο παράγοντας της πήξης που επηρεάζεται περισσότερο από τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ είναι ο VII. Η πιθανότητα ο rFVIIa να διορθώνει

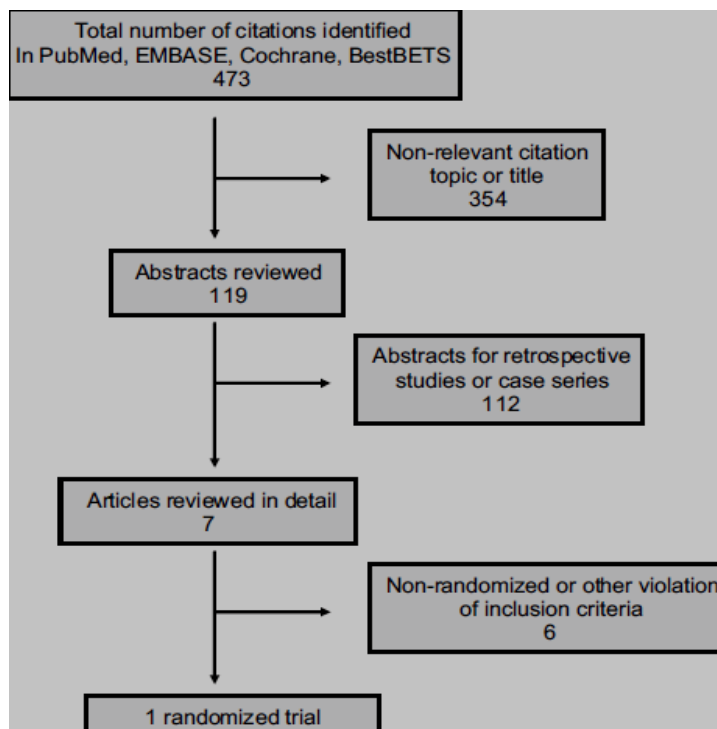
την παρατεταμένη θρομβοπάθεια σχετιζόμενη με την βαρφαρίνη εξετάζεται. Μία μελέτη έδειξε διόρθωση του INR και αναστολή της αιμορραγίας μετά την χορήγηση rFVIIa σε ασθενείς υπό βαρφαρίνη, ενώ άλλη μελέτη έδειξε έλεγχο της αιμορραγίας σε ασθενείς υπό βαρφαρίνη, ηπαρίνη ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους που απαιτούσαν αναστροφή των αντιθρομβωτικών.

Ενδείξεις και κλινικές οδηγίες: Οι στόχοι της θεραπείας για γρήγορη ανάνηψη σε τραυματική αιμορραγία είναι να διατηρηθεί ικανοποιητική ενδοφλέβια πρόσβαση και αρτηριακή γραμμή, η εύρεση της πηγής της αιμορραγίας και η χειρουργική αποκατάσταση, η αποτροπή υποθερμίας, η διατήρηση ικανοποιητικής αρτηριακής πίεσης, η διατήρηση των συστατικών του αίματος με αναλογία ΜΣΕ- πλάσμα-αιμοπετάλια 1:1:1, η ικανοποιητική αναπλήρωση ασβεστίου, η διατήρηση σακχάρου στα φυσιολογικά επίπεδα και η ικανοποιητική αναισθησία και αναλγησία. Αν υπάρχει ενεργός αιμορραγία, αρτηριακή πίεση χαμηλότερη του φυσιολογικού ενισχύει τους χειρισμούς για την αιμόσταση. Πρόσφατα δεδομένα από τον αμερικάνικο στρατό, αλλά και μεγάλα κέντρα τραύματος, υποστηρίζουν ότι η αναλογία 1:1 ΜΣΕ προς πλάσμα είναι πιο ευεργετική από την προηγούμενη αναλογία των 6:2. Ο αυξημένος PT είναι ένας από τους ισχυρότερους δείκτες για θανατηφόρα έκβαση σε αιμορραγικό σοκ.

Συμπερασματικά υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι ο rFVIIa είναι αποτελεσματικός στον έλεγχο της αιμορραγίας στο τραύμα. Παρόλο που η προσθήκη του είναι ακριβή, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι προκαλεί σημαντική αποτελεσματικότητα στην μείωση της αιμορραγίας. Οι ΘΕΕ φαίνεται να είναι σπάνιες. Η ετερογένεια στο τραύμα καθιστά δύσκολο τον καθορισμό της αποτελεσματικότητάς του σε οξεία τραυματική αιμορραγία.

Η έρευνα των Nishijima DK et al του 2009 (40) αφορά την αποτελεσματικότητα του rFVIIa σε σοβαρό τραύμα. Η μελέτη αφορά μια ανασκόπηση των έως την έκδοσή της στοιχείων. Ο σκοπός ήταν η διερεύνηση της χρήσης rFVIIa σε ασθενείς με σοβαρό τραύμα. Στην προσπάθεια αυτή τέθηκαν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά για τους ασθενείς και την σοβαρότητα και το μηχανισμό βλάβης. Εξαιρέθηκαν καταρχήν ασθενείς με προηγούμενη διαταραχή του , πηκτικού μηχανισμού, όπως αιμορροφιλία, που λάμβαναν βαρφαρίνη ,κλπ. Η θρομβοπάθεια μετά το τραύμα αποδόθηκε κυρίως στην αραιώση λόγω χορήγησης υγρών και μαζικών μεταγγίσεων, αλλά σχετίστηκε και με το ίδιο το τραύμα λόγω απελευθέρωσης μεσολαβητών από τους κατεστραμμένους ιστούς. Επειδή το ενδιαφέρον επικεντρώνεται σε πιθανά οφέλη του rFVIIa σε τραυματισμούς απειλητικούς για τη ζωή, εξαιρέθηκαν περιπτώσεις αιμορραγιών που δεν απαιτούσαν επιθετική

αντιμετώπιση. Παρόλο που υπάρχουν συστήματα κατάταξης της σοβαρότητας του τραύματος, επειδή δεν υπάρχει σαφής ορισμός του σοβαρού τραύματος, η επιλογή των ασθενών έγινε με βάση το βιολογικό όφελος από τον rFVIIa. Περιλαμβάνονται επίσης ασθενείς με σημαντική αιμορραγία η οποία δεν διορθώνεται εύκολα με τα συμβατικά θεραπευτικά μέτρα. Ασθενείς με μεμονωμένο τραύμα εγκεφάλου ή ασθενείς που σταθεροποιούνται με κατάλληλη χειρουργική επέμβαση έχουν λιγότερες πιθανότητες να ωφεληθούν από τον rFVIIa, άρα δεν συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα. Δεν καθορίστηκαν κριτήρια ανάλογα με την δόση λόγω έλλειψης σαφώς τεκμηριωμένης έρευνας για την κατάλληλη δοσολογία. Τα αποτελέσματα που ενδιαφέρουν την έρευνα είναι ανεξάρτητα από την ασθένεια και περιλαμβάνουν την θνησιμότητα ως πρωταρχικό στόχο, το νευρολογικό αποτέλεσμα, την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση και τις επιπλοκές που σχετίζονται με τον rFVIIa. Αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς ή ασθενείς με εμφανή μαζική απώλεια αίματος οδηγούνται κατά κανόνα στο χειρουργείο. Σε τέτοιες περιπτώσεις ο rFVIIa πιθανόν δεν θα αποτρέψει την χειρουργική επέμβαση, αλλά ίσως αποτρέψει καθυστερημένες χειρουργικές επεμβάσεις, οπότε υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για το κλινικό αποτέλεσμα. Η μέχρι τώρα βιβλιογραφία αναγνωρίζει τις ΘΕΕ ως τις κύριες επιπλοκές του rFVIIa, οπότε εκεί εστιάζει και η έρευνα. Επίσης δεν περιελήφθησαν αποτελέσματα που είχαν σχέση με μεταγίσεις, με αυθαίρετο όριο για μαζική μετάγγιση τις 10 ΜΣΕ. Κατά συνέπεια η τελική ερώτηση που ερευνάται είναι: σε ενήλικες μη



αιμορροφιλικούς ασθενείς με σοβαρό πολυοργανικό τραύμα που απαιτούνται μεγάλες ποσότητες υγρών για ανάνηψη ή παράγωγα αίματος που δεν είναι εύκολα διαθέσιμα για άμεση χειρουργική επέμβαση, μπορεί η θεραπευτική χορήγηση rFVIIa σε κάποια δοσολογία, σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου, να βελτιώσει τα αποτελέσματα που αφορούν τον ασθενή?

Σχήμα 19: Η διαδικασία επιλογής της κατάλληλης για την έρευνα βιβλιογραφίας.

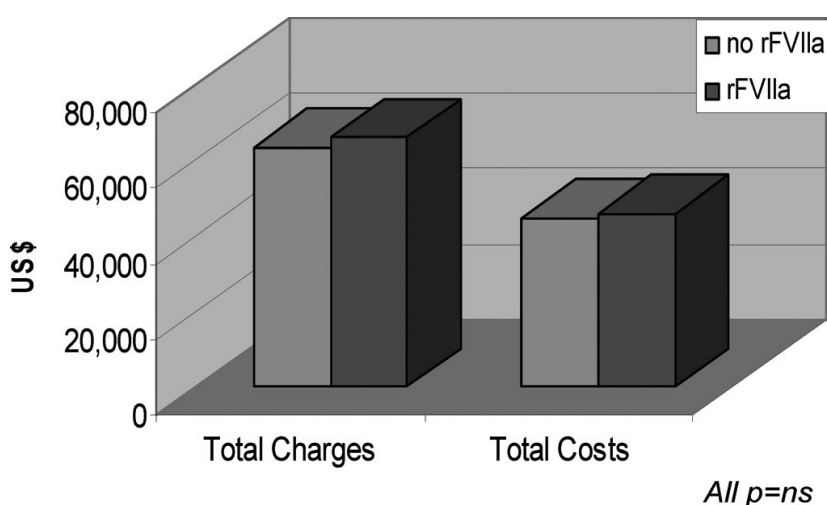
Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από την βάση δεδομένων MEDLINE από το 1966 έως τον Ιούλιο του 2008, την βάση EMBASE από το 1990 έως το 2008, Cochrane library και άλλες. Η αναζήτηση αυτή επέφερε 473 αποτελέσματα, από τα οποία μετά την εφαρμογή των κριτηρίων επιλογής έμεινε μόνο μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη των Boffard et al. Η μελέτη διεξήχθη σε 32 κέντρα σε 8 χώρες. Ως σοβαρό τραύμα ορίστηκε η μετάγγιση 6 ή περισσότερων ΜΣΕ σε 4 ώρες από την εισαγωγή και περιλαμβάνει ασθενείς με αμβλύ ή διεισδυτικό τραύμα. Εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με καρδιακή ανακοπή προ της χορήγησης του φαρμάκου, τραύμα από πυροβολισμό στο κεφάλι, GCS <8 εκτός αν έχει φυσιολογική αξονική τομογραφία, έλλειμμα βάσης πάνω από 15 mEq/L ή pH <7,0, μετάγγιση 8 ή περισσότερων ΜΣΕ προ της άφιξης στο κέντρο τραύματος ή η βλάβη να παραμένει μεγαλύτερη από ότι 12 ώρες πριν την τυχαιοποίηση. Στην αξιολόγηση της εγκυρότητας και της μεροληψίας της μελέτης βρέθηκαν ήπιοι περιορισμοί. Στα αποτελέσματα το σχετικό ρίσκο για θνησιμότητα στις 48 ώρες και 30 ημέρες δεν είχε σημαντική διαφορά σε αυτούς που έλαβαν rFVIIa και σε αυτούς που πήραν εικονικό φάρμακο. Νευρολογικά αποτελέσματα και χειρουργικές επεμβάσεις δεν αναφέρθηκαν στην μελέτη. Δεν βρέθηκε αύξηση στις ΘΕΕ με την χορήγηση rFVIIa, σε συμφωνία με άλλες μετά-αναλύσεις που μελετήσανε αντίστοιχες επιπλοκές. Η μελέτη έδειξε σημαντική μείωση στις μεταγγίσεις με την χρήση rFVIIa, με μαζική μετάγγιση να ορίζεται η μετάγγιση >20 ΜΣΕ. Οι ασθενείς που μελετούνται στην έρευνα είναι ασθενείς που απαιτούν δύσκολους χειρισμούς με μεγάλη θνησιμότητα. Προηγούμενες έρευνες έδειξαν ότι η αυξημένη σοβαρότητα του τραύματος και οι μεγάλες απαιτήσεις σε μεταγγίσεις σχετίζονται με διαταραχές πήξης, συνεχιζόμενη αιμορραγία και επακόλουθη θνησιμότητα. Όταν υπάρχει καθυστέρηση μεταξύ σοβαρού τραυματισμού και οριστικού ελέγχου της αιμορραγίας, οι επείγουσες θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες. Ο rFVIIa είναι μια πιθανή θεραπευτική επιλογή. Στην έρευνα των Boffard et al δεν φάνηκε μεν μείωση της θνησιμότητας με την χορήγηση rFVIIa, φάνηκε όμως σαφής μείωση στις ανάγκες μεταγγίσεων. Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα είναι το κόστος του rFVIIa. Δεν βρέθηκε επίσημη έρευνα που να αναλύει το κόστος στην χορήγηση rFVIIa σε τέτοιους ασθενείς. Η μοναδική μετά-ανάλυση που ανέλυε το κόστος σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις βρήκε ότι αν απαιτηθούν άνω των 40 ΜΣΕ, τότε το κόστος της μαζικής μετάγγισης είναι μεγαλύτερο από την χορήγηση rFVIIa.

Η έρευνα των Stein DM et al του 2009 (41) αφορά την αναστροφή της θρομβοπάθειας σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση με τραυματική εγκεφαλική βλάβη αναφέροντας ότι ο

rFVIIa από οικονομικής πλευράς συμφέρει σε σχέση με το πλάσμα. Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ) είναι η κύρια αιτία θανάτου και αναπηρίας μετά το τραύμα. Η ΚΕΚ είναι υπεύθυνη για 50000 θανάτους και πάνω από 250000 νοσηλείες κάθε χρόνο στις ΗΠΑ. Σε ασθενείς που επιβιώνουν από οξύ τραύμα η μακροπρόθεσμη νοσηρότητα είναι συνήθως μεγάλη, εκτιμώντας ότι πάνω από 5 εκατομμύρια άνθρωποι ζουν στις ΗΠΑ με ανάγκες λόγω δυσλειτουργιών λόγω ΚΕΚ. Η θρομβοπάθεια είναι συχνή στους ασθενείς με ΚΕΚ. Σε πολλές μελέτες η θρομβοπάθεια σε ΚΕΚ συνδέεται με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς θρομβοπάθεια. Η θρομβοπάθεια μπορεί να προέρχεται από μια σειρά αιτιών όπως απώλεια αίματος, αραιώση ή λήψη αντιπηκτικών, τα οποία σχετίζονται με σημαντικά υψηλότερη θνησιμότητα σε τραυματίες. Και σε απουσία όμως άλλων παραγόντων μπορεί να συμβεί θρομβοπάθεια ως άμεση συνέπεια της ΚΕΚ. Η θρομβοπάθεια σε ασθενείς με ΚΕΚ αποκλείει την ασφαλή νευροχειρουργική επέμβαση και μπορεί να χειροτερέψει η αρχική βλάβη αν μείνει χωρίς θεραπεία. Η αναστροφή της θεραπείας γίνεται συνήθως με πλάσματα και βιταμίνη Κ, θεραπεία η οποία απαιτεί χρόνο για την διόρθωση με συνέπεια την καθυστέρηση σε ζωτική θεραπεία. Ο όγκος του πλάσματος που απαιτείται είναι απρόβλεπτος και μπορεί να χρειαστούν μεγάλες ποσότητες, με αποτέλεσμα πνευμονικό οίδημα σε καρδιακή ανεπάρκεια και χειρότερα αποτελέσματα σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Η χρήση του rFVIIa πέρα από τις ενδείξεις του φαρμάκου, σε επίπεδο επειγόντων και τραύματος έχει αυξηθεί δραματικά, χωρίς όμως να έχει μελετηθεί σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Το κόστος είναι μεγάλο αγγίζοντας τα 10000 δολάρια για την αναστροφή της θρομβοπάθειας, με αποτέλεσμα, με την έλλειψη αξιόπιστων στοιχείων για την κλινική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, να εγείρονται ερωτήματα για την αποτελεσματικότητα σε σχέση με το κόστος του φαρμάκου. Στο διάστημα Ιανουάριος 2002 έως Δεκέμβριος 2007 εισήχθησαν 36624 τραυματίες στο R Adams Cowley STC, εκ των οποίων οι 2997 είχαν σοβαρή ΚΕΚ. Με περαιτέρω εφαρμογή των κριτηρίων για την εισαγωγή στην μελέτη τελικά συμπεριελήφθησαν 179 ασθενείς εκ των οποίων οι 111 ακολούθησαν συμβατική θεραπεία και οι 68 έλαβαν rFVIIa. Τα βασικά χαρακτηριστικά στις δύο ομάδες είναι αντίστοιχα με την διαφορά ότι στην 2^η ομάδα τα σκορ ISS και AIS καθώς και ο INR κατά την εισαγωγή ήταν σημαντικά υψηλότερα. Στην έρευνα δεν φάνηκε σημαντική διαφορά στις συνολικές χρεώσεις του νοσοκομείου και στο συνολικό κόστος. Η παραμονή στην μονάδα εντατικής θεραπείας και η παραμονή στο νοσοκομείο ήταν ίδιες αλλά το λειτουργικό αποτέλεσμα στους επιζήσαντες, όπως η κλίμακα Γλασκώβης, ήταν υψηλότερο στους ασθενείς με συμβατική θεραπεία. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην θνησιμότητα και στις ΘΕΕ. Αρκετοί ασθενείς είχαν AIS σκορ

4 ή 5, με αποτέλεσμα να έχουν σημαντική διαφορά στα βασικά χαρακτηριστικά και στα αποτελέσματα σε σχέση με αυτούς που εισήχθησαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Γι' αυτό και οι τελευταίοι αναλύθηκαν ξεχωριστά. 110 ασθενείς εισήχθησαν στη ΜΕΘ, εκ των οποίων οι 55 έλαβαν συμβατική θεραπεία και οι 55 rFVIIa. Η ομάδα που έλαβε rFVIIa είχε υψηλότερο μέσο INR στην εισαγωγή, υψηλότερο ποσοστό AIS σκορ με 5 ΚΕΚ, πιο πολλές νευροχειρουργικές επεμβάσεις και είναι πιο πιθανό να λάμβαναν βαρφαρίνη προ του τραυματισμού. Για τους ασθενείς που απαιτήθηκε ΜΕΘ οι συνολικές μέσες χρεώσεις και κόστη ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα που έλαβε rFVIIa. Αναλύοντας με επίκεντρο το κόστος, το νοσοκομείο (κρεβάτι), τα εργαστήρια, τη τράπεζα αίματος, την αναπνευστική βοήθεια και την αποκατάσταση, το συνολικό κόστος είναι χαμηλότερο στην ομάδα που έλαβε rFVIIa. Αξιολογώντας τα αποτελέσματα, οι συνολικές μέρες μηχανικού αερισμού και η συνολική παραμονή ήταν σημαντικά μικρότερες στην ομάδα του rFVIIa. Μη σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στις χρεώσεις και το κόστος αναλύοντάς τα ανά μέρα εισαγωγής. Όσον αφορά την χρήση παραγόντων αίματος σε αυτούς που χρειάστηκαν εισαγωγή στην ΜΕΘ υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην χορήγηση ΜΣΕ και αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της νοσηλείας όσο και στην χρήση πλάσματος κατά το πρώτο 24ωρο και καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας. Όσον αφορά τα λειτουργικά αποτελέσματα στους επιζήσαντες, την θνησιμότητα και τις ΘΕΕ δεν παρουσιάστηκε στατιστική διαφορά στις δύο ομάδες. Ανάλογα αναλύθηκαν και οι ασθενείς που δεν χρειάστηκαν εισαγωγή στην ΜΕΘ με τις μέσες χρεώσεις και κόστος να μην παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ενώ αντίθετα οι φαρμακευτικές χρεώσεις ήταν αυξημένες στην ομάδα με τον rFVIIa. Στα κλινικά αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά. Στην συζήτηση αναφέρεται ότι παρόλο που υπάρχουν πολυάριθμες αναφορές στην βιβλιογραφία αναφέροντας την χρησιμότητα του rFVIIa σε ασθενείς που απαιτείται νευροχειρουργική επέμβαση, καμία προοπτική τυχαιοποιημένη δοκιμή που να εξετάζει την αποτελεσματικότητα του rFVIIa σε ασθενείς με ΚΕΚ δεν έχει διεξαχθεί. Η αντιστροφή του INR με την συμβατική θεραπεία είναι αργή, ενώ όμως τα πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι η χορήγηση rFVIIa επιτρέπει την νευροχειρουργική επέμβαση 3 φορές πιο γρήγορα, δεν φάνηκε στο μικρό δείγμα των ασθενών στατιστικά σημαντική διαφορά στο τελικό αποτέλεσμα. Πολλές απόπειρες έχουν γίνει σε διάφορες αναφορές στην βιβλιογραφία για την εκτίμηση του κόστους του rFVIIa, καταλήγοντας γενικά σε οικονομικό όφελος με την χρήση του rFVIIa, κάτι που επιβεβαιώνει και η έρευνα στην χρήση του rFVIIa για την αναστροφή της θρομβοπάθειας σε σοβαρά τραυματισμένους ασθενείς με ΚΕΚ. Δεν είναι βέβαια απαραίτητο ότι όλοι οι ασθενείς με θρομβοπάθεια και ανατομική εγκεφαλική

βλάβη θα ωφεληθούν από τον rFVIIa, αλλά ασθενείς σε νευρολογικό κίνδυνο φάνηκε καθαρά ότι με την χορήγηση rFVIIa το συνολικό κόστος και το κόστος νοσηλείας μειώνονται, με την μείωση αυτή να αποδίδεται στις σημαντικά μειωμένες ημέρες νοσηλείας και επιπλέον συμβολή από την μείωση των αναγκών μετάγγισης. Είναι γνωστό ότι η χορήγηση ΜΣΕ σχετίζεται με χειρότερα αποτελέσματα λόγω του αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων, δυσλειτουργίας οργάνων και αναπνευστικής ανεπάρκειας. Αντίστοιχη βιβλιογραφία περιγράφεται και για την χορήγηση πλάσματος με αυξημένο κίνδυνο ARDS. Στην μελέτη η μετάγγιση πλάσματος το πρώτο 24ωρο και στη συνολική νοσηλεία η χορήγηση πλάσματος ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα που έλαβε rFVIIa με άμεσο αποτέλεσμα στις ημέρες χρήσης μηχανικού αερισμού λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας. Η χορήγηση ΜΣΕ ήταν ίδια στο πρώτο 24ωρο και μικρότερη στη συνολική νοσηλεία. Ανεξάρτητα από την αιτία, η χορήγηση rFVIIa για την αναστροφή της θρομβοπάθειας σε ασθενείς με ΚΕΚ που χρειάζονται παραμονή στη ΜΕΘ σχετίζεται με λιγότερες ημέρες μηχανικού αερισμού, μικρότερη διάρκεια νοσηλείας και μικρότερες συνολικές χρεώσεις και κόστος νοσηλείας. Πέρα όμως από το οικονομικό όφελος ίσως υπάρχει και όφελος στο λειτουργικό αποτέλεσμα, παρόλο που δεν φάνηκε στην έρευνα και βασίζεται στο γεγονός ότι η ομάδα που έλαβε rFVIIa είχε μικρότερη διάρκεια νοσηλείας, συνεπώς οι ασθενείς αυτοί έφταναν στο επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα νωρίτερα από αυτούς που δεν έλαβαν. Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι δεν φάνηκε διαφορά στην θνησιμότητα ανάμεσα στις δύο ομάδες παρόλο που οι ασθενείς που έλαβαν rFVIIa είχαν πιο σοβαρή ανατομική βλάβη και ήταν πιο πιθανό να χρειαστούν νευροχειρουργική επέμβαση. Παρά τις ανησυχίες για κίνδυνο ΘΕΕ δεν παρουσιάστηκε καμία αύξηση στην



ομάδα που έλαβε rFVIIa. Τέλος εξίσου σημαντικό με τον καθορισμό των ασθενών που ωφελούνται είναι να καθοριστεί ποιοι ασθενείς δεν ωφελούνται με την χορήγηση rFVIIa.

Σχήμα 20 : Συνολικές χρεώσεις και κόστος για το σύνολο των ασθενών

Στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Maryland ένδειξη για εισαγωγή στην ΜΕΘ έχουν οι ασθενείς που χρειάζονται παρακολούθηση ενδοκράνιας πίεσης, μηχανικό αερισμό ή έγχυση ενδοφλέβιων αγγειοδραστικών ουσιών. Άλλοι ασθενείς που χρειάζονται παρακολούθηση και νευρολογικές εξετάσεις, εισάγονται στην νευροχειρουργική μονάδα ενδιάμεσης φροντίδας και αποδεσμεύονται λίγες μέρες αργότερα. Η χρήση rFVIIa σε αυτούς τους ασθενείς δεν έδειξε κανένα όφελος, χωρίς ωστόσο να επηρεάζει χειρότερα το κλινικό αποτέλεσμα ή το κόστος, χωρίς βέβαια αυτό να αποτελεί συμπέρασμα της έρευνας λόγω του μικρού δείγματος ασθενών. Συμπερασματικά, παρά τους περιορισμούς της έρευνας (αναδρομική, μικρό δείγμα ασθενών), η μελέτη έδειξε εμφανώς ότι οι ασθενείς με θρομβοπάθεια και ΚΕΚ που χρειάζονται εισαγωγή στη ΜΕΘ που έλαβαν rFVIIa νοσηλεύτηκαν μικρότερο διάστημα, χρειάστηκαν λιγότερες ημέρες αναπνευστική υποστήριξη και η θεραπεία τους κόστισε λιγότερα σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν. Φάνηκε τέλος ότι η χορήγηση σε τέτοιους πληθυσμούς είναι ασφαλείς.

Η έρευνα των Alsayegh F et al του 2009 (42) αφορά την χρήση του rFVIIa στον έλεγχο της μη ελεγχόμενης αιμορραγίας. Το οξύ τραύμα και οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να επιφέρουν σημαντικές αιμοστατικές αλλαγές και να προκαλέσουν σοβαρή αιμορραγία. Η συμβατική θεραπεία της θρομβοπάθειας και της αιμορραγίας περιλαμβάνει τις χειρουργικές επεμβάσεις, τον επιπωματισμό, την χρήση παραγώγων αίματος και την διόρθωση της οξείδωσης και της υποθερμίας. Σε σοβαρή αιμορραγία ο ασθενείς μπορεί αν χρειαστεί μαζικές μεταγγίσεις, οι οποίες συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο πολυοργανικής ανεπάρκειας και λοιμώξεων. Η χρήση του rFVIIa έχει μελετηθεί για τις ενδείξεις του φαρμάκου (αιμορροφιλία, Glanzmann, κλπ), αλλά υπάρχει αρκετή βιβλιογραφία που δίνει ενθαρρυντικά αποτελέσματα και για την χρήση στην διαχείριση της αιμορραγίας και σε άλλες περιπτώσεις, ακόμα και χειρουργικούς ασθενείς η τραυματίες χωρίς προϋπάρχουσες θρομβοπάθειες στους οποίους αποτυγχάνουν οι συμβατικές θεραπείες. Κλινικές δοκιμές έχουν δώσει θεραπευτικές προοπτικές ενώ η χρήση του rFVIIa στο επείγον τραύμα ενισχύεται από την γρήγορη προετοιμασία και έγχυση και τον μικρό χρόνο ημίσειας ζωής. Η έρευνα αφορά μια αναδρομική αναφορά περιστατικών στα οποία ο rFVIIa χρησιμοποιήθηκε για να επιτευχθεί αιμόσταση. Η έρευνα περιλαμβάνει 18 ασθενείς που θεραπεύτηκαν από τον Ιούνιο του 2001 έως τον Ιούνιο του 2004 και οι οποίοι έλαβαν rFVIIa για τον έλεγχο αιμορραγίας που δεν ελεγχόταν με συμβατική θεραπεία. 6 ασθενείς υπεβλήθησαν σε εγχείρηση, 5 ήταν τραυματισμένοι, 3 μαιευτικοί ασθενείς, 3 με αυτόματες αιμορραγίες και 1 περίπτωση σχετιζόταν με μεταμόσχευση οργάνου. Δεν υπήρξαν

προκαθορισμένα κριτήρια για την χορήγηση του rFVIIa με αποτέλεσμα να χορηγείται ανάλογα με την κρίση του θεράποντα. Η αιμορραγία σταμάτησε μετά την χορήγηση rFVIIa σε 17 από τις 18 περιπτώσεις 2 έως 36 ώρες μετά την χορήγηση με δόση από 60 έως 4 δόσεις των 120 µg/Kg. Στον ασθενή που δεν σταμάτησε η αιμορραγία ο θάνατος αποδόθηκε στις υποκείμενες παθήσεις (στεφανιαία νόσος και πνευμονική υπέρταση) και όχι στον rFVIIa που χορηγήθηκε όταν ο ασθενής είχε ήδη φτωχή πρόγνωση. Όσον αφορά τις μεταγγίσεις φάνηκε σημαντική μείωση στις ανάγκες για ΜΣΕ, πλάσμα, αιμοπετάλια και κρυοκαθίζημα μετά την χορήγηση rFVIIa. Σημαντική μείωση φάνηκε επίσης στις μέσες τιμές των PT, INR και aPTT ενώ φάνηκε σημαντική αύξηση στις μέσες τιμές των αιμοπεταλίων και της αιμοσφαιρίνης. Στα ζωτικά σημεία η μέση συστολική και διαστολική πίεση αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ η μέση καρδιακή συχνότητα μειώθηκε σημαντικά. Όσον αφορά την ασφάλεια δεν παρατηρήθηκε ΘΕΕ σε κανέναν από του 17 επιζήσαντες ασθενείς.

Patient Number	Before rFVIIa Administration					After rFVIIa Administration					Time Until Cessation of Bleeding (h)
	Blood Loss (L) ^a	PRBC (units)	Platelets (units)	FFP (units)	Cryo (units)	Blood Loss (L) ^b	PRBC (units)	Platelets (units)	FFP (units)	Cryo (units)	
1	10.5	16	8	8	11	0	2	0	1	0	4
2	4.0	12	5	8	10	0.15	2	0	2	0	2
3	3.0	16	4	12	0	1.0	3	1	1	0	12
4	—	8	38	18	0	—	2	0	4	0	12
5	—	4	10	4	8	—	1	0	2	6	10
6	—	30	9	19	10	—	1	0	0	0	3
7	—	4	0	4	0	—	0	0	0	0	3
8	—	2	0	0	0	—	0	0	0	0	6
9	0.5	5	0	0	0	1.5	0	0	0	0	— ^c
10	0.45	7	0	4	0	0.049	0	0	0	0	24
11	—	14	17	19	18	—	4	14	3	0	24
12	—	8	0	5	0	—	2	0	0	0	36
13	—	6	6	4	0	—	2	0	0	0	12
14	—	7	12	8	0	—	2	0	0	0	12
15	1.85	17	0	13	4	0.25	2	0	0	0	18
16	5.0	39	27	28	23	1.0	3	6	2	0	6
17	3.0	17	12	4	10	1.0	3	3	0	0	8
18	2.0	9	8	2	0	0 ^d	0	0	0	0	6

Note: Cryo = cryoprecipitate; FFP = fresh frozen plasma; PRBC = packed red blood cells; rFVIIa = recombinant activated factor VII.

^aA dash (—) in this column indicates that data are not available.

^bIn this column, 0 implies that the bleeding stopped, or the blood loss was so low that it was not measurable, and a dash (—) indicates that data are not available.

^cBleeding did not stop and the patient died.

^dFresh blood was no longer being passed from the rectum 6 h after the first dose of rFVIIa.

Σχήμα 21 : Χαρακτηριστικά της θεραπείας σε σχέση με τους ασθενείς.

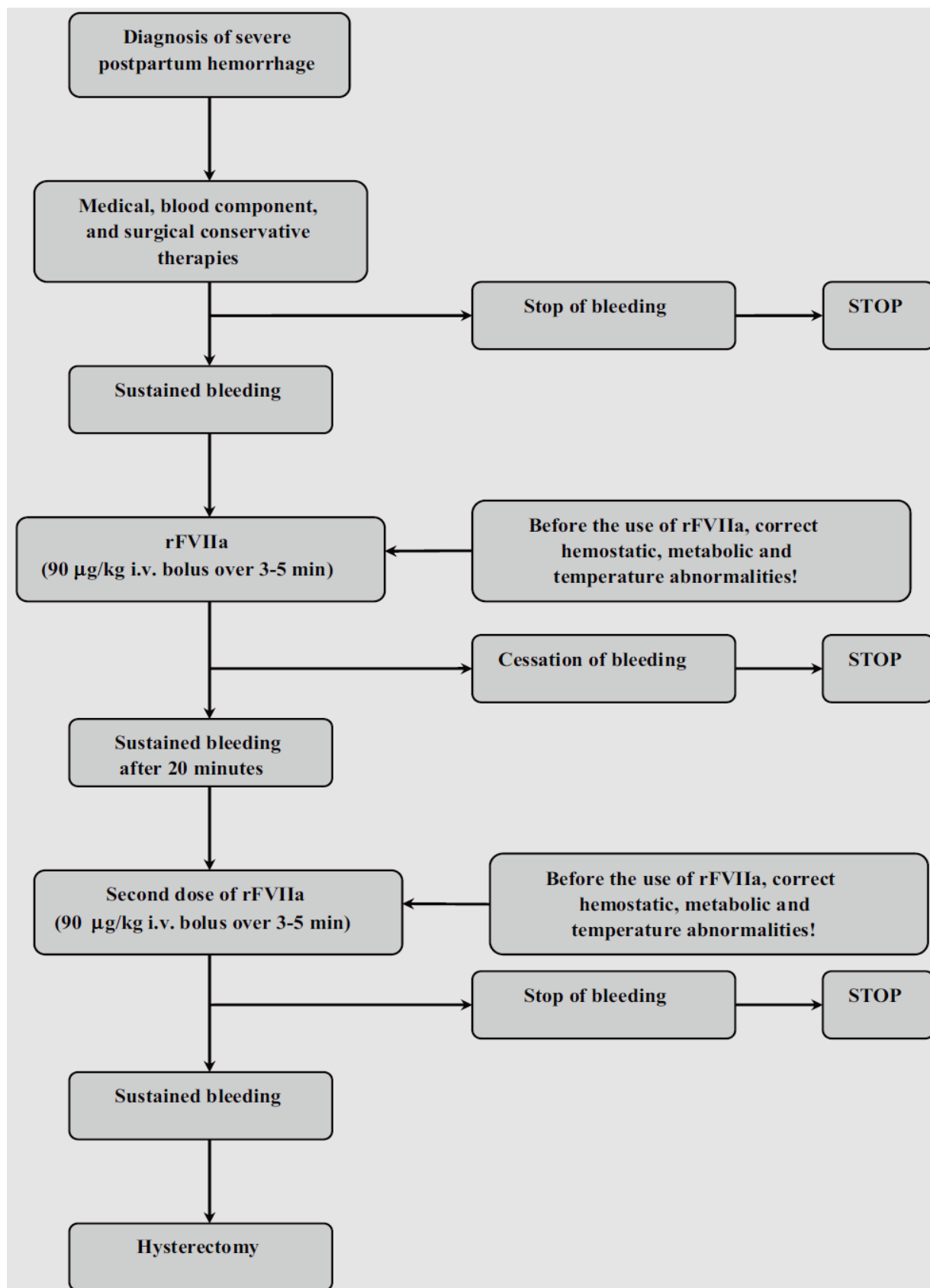
Στην συζήτηση διευκρινίζεται ότι όλοι οι ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν σοβαρή αιμορραγία, δηλαδή απώλεια αίματος άνω των 500 ml/hr ή ήταν αιμοδυναμικά ασταθείς. Τα ευρήματα της έρευνας συμφωνούν με άλλα ενδιαφέροντα περιστατικά που καταλήγουν στην αποτελεσματικότητα του rFVIIa στον έλεγχο της αιμορραγίας στο τραύμα και σε χειρουργικούς ασθενείς. Τα αποτελέσματα δείχνουν την ανάγκη για καθορισμό της

βέλτιστης δόσης και του καταλληλότερου χρόνου χορήγησης του rFVIIa για τον έλεγχο της αιμορραγίας στις περιπτώσεις που χρειάζεται. Σήμερα είναι γνωστό ότι οι μαζικές μεταγγίσεις που σχετίζονται με σοβαρές αιμορραγίες αυξάνουν τον κίνδυνο πολυοργανικής ανεπάρκειας και λοιμώξεων ενώ πρόσφατη κλινική έρευνα έδειξε ότι χορήγηση του rFVIIa πριν την έναρξη σοβαρής θρομβοπάθειας είναι πιο αποτελεσματική στην μείωση της άμεσης θνησιμότητας και των αναγκών μετάγγισης. Τονίζεται ότι δεν συστήνεται η χορήγηση rFVIIa ως εναλλακτική της συμβατικής θεραπείας για αιμόσταση, αντίθετα θεραπεία αντικατάστασης θεωρείται αναγκαία προ της χορήγησης rFVIIa. Τονίζεται η αναγκαιότητα αναγνώρισης των κατηγοριών των ασθενών που είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν από την χορήγηση rFVIIa με πρόσφατη κλινική δοκιμή να δείχνει ότι το φάρμακο είναι πιο αποτελεσματικό σε διάχυτη αιμορραγία, όπως πχ σε αμβλύ τραύμα ή χειρουργικό ασθενή. Παρόλη την ανησυχία για την ασφάλεια του rFVIIa, το φάρμακο φαίνεται να έχει καλό προφίλ ασφαλείας. Συμπερασματικά τα αποτελέσματα από τα περιστατικά που μελετήθηκαν ήταν ενθαρρυντικά με μεγάλο ποσοστό επίτευξης της αιμόστασης και χωρίς λόγους ανησυχίας για την ασφάλεια του φαρμάκου. Συνίσταται η διενέργεια περαιτέρω κλινικών μελετών για τον καθορισμό της δοσολογίας και του είδους των ασθενών που θα πρέπει να χορηγείται ο rFVIIa.

8 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο rFVIIa είναι ένα ισχυρός παράγοντας που προάγει τον πηκτικό μηχανισμό. Από την λειτουργία του καταλαβαίνουμε ότι είναι αποτελεσματικός στις περιπτώσεις που έχει έγκριση το φάρμακο, όπως την αιμορροφιλία ή την έλλειψη FVII. Είναι λοιπόν πολύ βάσιμη η σκέψη να δοκιμαστεί και για άλλες αιμορραγίες όπου δεν έχει λάβει ακόμα έγκριση. Με δεδομένο ότι η εκτός ενδείξεων χρήση του φαρμάκου γίνεται όλο και μεγαλύτερη, καταλαβαίνουμε την σημασία της έρευνας για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του rFVIIa σε χειρουργικές επεμβάσεις αλλά κυρίως σε ακατάσχετη αιμορραγία κάθε είδους τραυματικής αιτιολογίας. Έχουν γίνει αρκετές έγκυρες μελέτες όσον αφορά την χορήγηση rFVIIa προφυλακτικά σε χειρουργεία ή σε ειδικές κατηγορίες επεμβάσεων όπως οι καρδιοθωρακικές ή οι νευροχειρουργικές. Τα αποτελέσματα δεν είναι ξεκάθαρα. Οι ενδείξεις βάσει των μετά-αναλύσεων που μελετήθηκαν ήταν σαφώς θετικές σε επεμβάσεις καρδιάς. Σε κάποιες έδειξαν και πιθανή μείωση της διεγχειρητικής αιμορραγίας, ενώ στην πλειοψηφία έδειξαν σαφή μείωση των αναγκών μετάγγισης. Σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις όφελος υπήρχε στις μεταγγίσεις. Σε καμία μετά-ανάλυση δεν υπήρξε σαφές αποτέλεσμα μείωσης της θνησιμότητας. Ενώ σε καμία δεν αναφέρθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των ΘΕΕ, στην πλειοψηφία αναφέρεται μια τάση αύξησης που δεν αγγίζει τα όρια του στατιστικά σημαντικού. Συγκεντρωτικά για την χρήση του rFVIIa σε χειρουργικές επεμβάσεις δεν προκύπτει από την δεδομένη βιβλιογραφία σαφή χρησιμότητα με την ανάλογη ασφάλεια. Παρουσιάζεται όμως μια μείωση στις ανάγκες αίματος και μια τάση για μείωση της διεγχειρητικής αιμορραγίας, χαρακτηριστικά αρκετά σημαντικά, τα οποία πρέπει να μελετηθούν στις διάφορες κατηγορίες επεμβάσεων και να καθοριστεί η κατάλληλη δοσολογία και το όφελος σε σχέση με το μεγάλο κόστος του φαρμάκου. Τέτοιες έρευνες δεν έχουν γίνει συστηματικά και σε κατάλληλη έκταση για να δοθούν σαφείς οδηγίες, όπως για παράδειγμα στο σχήμα 22 που αποτελεί μια απόπειρα καθορισμού οδηγιών στην αιμορραγία μετά τον τοκετό. Στο κομμάτι του τραύματος τα δεδομένα είναι πιο καθορισμένα. Το βασικό πρόβλημα τις πλειοψηφίας των ερευνών είναι ότι μελετήθηκε η χορήγηση rFVIIa ως συμπληρωματική θεραπεία και δόθηκε σαν τελευταία λύση, συνήθως πολύ αργά. Το σίγουρο είναι ότι η αντιμετώπιση ασθενών με τραύμα με ακατάσχετη αιμορραγία έχει συγκεκριμένους χειρισμούς με πυλώνα της όλης

προσπάθειας την εύρεση της προέλευσης της αιμορραγίας και τον χειρουργικό έλεγχο της. Στο τραύμα, ανεξάρτητα το είδος του, εμπλέκονται διάφοροι μηχανισμοί λόγω διάσπασης του ενδοθηλίου και συνυπάρχει μαζί με την αιμορραγία θρομβοπάθεια η οποία είναι υπεύθυνη για ένα μεγάλο ποσοστό θανάτων σε αυτές τις καταστάσεις. Φάνηκε ότι είναι σημαντική η γρήγορη και αποτελεσματική αναστροφή της με μειωμένη θνησιμότητα και καλύτερα κλινικά αποτελέσματα. Στο κομμάτι αυτό αποδεικνύεται ότι ο rFVIIa είναι πολύ αποτελεσματικός. Και μάλιστα από τις λίγες μελέτες όπου χορηγήθηκε πρώιμα ο rFVIIa τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα. Είναι απαραίτητες όμως έγκυρες μελέτες καθορισμού του χρόνου χορήγησης και της δόσης του φαρμάκου. Βασική προϋπόθεση για την αποτελεσματικότητα του rFVIIa είναι η προηγούμενη διόρθωση της υποθερμίας και της οξείδωσης. Φάνηκε επίσης στην πλειοψηφία των ερευνών ότι η χορήγηση του rFVIIa μειώνει τις συνολικές ανάγκες για μεταγγίσεις παραγώγων αίματος, πολύ σημαντικό για την διαχείριση τέτοιων ασθενών, αφού οι μαζικές μεταγγίσεις έχουν πολλά μειονεκτήματα και αντίκτυπο στην επιβίωση του ασθενούς. Οι λοιπές παράμετροι όπως η συνολική θνησιμότητα, οι μέρες παραμονής στην μονάδα εντατικής θεραπείας, η συνολική παραμονή στο νοσοκομείο, κλπ δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση. Η ένσταση όμως στα αποτελέσματα αυτά είναι το γεγονός ότι rFVIIa λάμβαναν οι πιο βαρέως πάσχοντες και σαν τελευταία λύση, και παρόλα αυτά οι ενδείξεις ήταν θετικές. Επιβάλλεται λοιπόν περαιτέρω έρευνα με καθορισμένη την ώρα και την δοσολογία του φαρμάκου με αντίστοιχης βαρύτητας ομάδα ελέγχου. Εν κατακλείδι, η χορήγηση rFVIIa κρίνεται αποτελεσματική (χωρίς να λαμβάνεται υπόψη το κόστος του φαρμάκου) σε καταστάσεις ακατάσχετης αιμορραγίας, σε τραύματα που χρήζουν άμεσης χειρουργικής επέμβασης με την έγκαιρη και αποτελεσματική αναστροφή της θρομβοπάθειας και την μείωση των απαιτήσεων σε παράγωγα αίματος. Δεν παρατηρείται αύξηση των ΘΕΕ. Παρατηρούνται παράλληλα άλλα πιθανά οφέλη, όπως η μείωση της διεγχειρητικής και μετεγχειρητικής αιμορραγίας, η μικρότερη παραμονή στην μονάδα εντατικής θεραπείας και η μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο. Προτείνεται, λοιπόν, η σκέψη της χορήγησης rFVIIa στις προαναφερθείσες περιπτώσεις, που δεν αποτελούν επίσημες ενδείξεις του φαρμάκου, και συστήνεται βάσει σαφών ενδείξεων η συστηματική περαιτέρω έρευνα για την πιθανή επέκταση των ενδείξεων του rFVIIa.



Σχήμα 22: Διάγραμμα του πιθανού ρόλου του rFVIIa στη θεραπεία την αιμορραγίας μετά τον τοκετό.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kandane-Rathnayake RK, Willis CD, Beiles CB, Bourke BM, Cameron PA, McCall P, et al. Investigation of outcomes following recombinant activated FVII use for refractory bleeding during abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(6):617-25.
2. Chavez-Tapia NC, Alfaro-Lara R, Tellez-Avila F, Barrientos-Gutiérrez T, González-Chon O, Mendez-Sanchez N, et al. Prophylactic activated recombinant factor VII in liver resection and liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(7):e22581.
3. Elgafy H, Bransford RJ, McGuire RA, Dettori JR, Fischer D. Blood loss in major spine surgery: are there effective measures to decrease massive hemorrhage in major spine fusion surgery? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(9 Suppl):S47-56.
4. Despotis G, Avidan M, Eby C. Prediction and management of bleeding in cardiac surgery. *J Thromb Haemost*. 2009;7 Suppl 1:111-7.
5. Zangrillo A, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, Bignami E, Calabrò MG, Pappalardo F, et al. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23(1):34-40.
6. Hsia CC, Chin-Yee IH, McAlister VC. Use of recombinant activated factor VII in patients without hemophilia: a meta-analysis of randomized control trials. *Ann Surg*. 2008;248(1):61-8.
7. Birchall J, Stanworth SJ, Duffy MR, Doree CJ, Hyde C. Evidence for the use of recombinant factor VIIa in the prevention and treatment of bleeding in patients without hemophilia. *Transfus Med Rev*. 2008;22(3):177-87.
8. Ranucci M, Isgrò G, Soro G, Conti D, De Toffol B. Efficacy and safety of recombinant activated factor vii in major surgical procedures: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Surg*. 2008;143(3):296-304; discussion
9. von Heymann C, Jonas S, Spies C, Wernecke K-D, Ziemer S, Janssen D, et al. Recombinant activated factor VIIa for the treatment of bleeding in major abdominal surgery including vascular and urological surgery: a review and meta-analysis of published data. *Crit Care*. 2008;12(1):R14.
10. Warren OJ, Alcock EMH, Choong AMTL, Leff DR, Van Herzele I, Darzi AW, et al. Recombinant activated factor VII: a solution to refractory haemorrhage in vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35(2):145-52.

11. Rose L. Recombinant factor VIIa: review of current "off license" indications and implications for practice. *AACN Adv Crit Care*. 2007;18(2):141-8.
12. Franchini M, Veneri D, Lippi G. The potential role of recombinant activated FVII in the management of critical hemato-oncological bleeding: a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(12):729-35.
13. Warren O, Mandal K, Hadjianastassiou V, Knowlton L, Panesar S, John K, et al. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(2):707-14.
14. Scarpelini S, Rizoli S. Recombinant factor VIIa and the surgical patient. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(4):351-6.
15. Levi M, Peters M, Büller HR. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: a systematic review. *Crit Care Med*. 2005;33(4):883-90.
16. Leighton BL, Wall MH, Lockhart EM, Phillips LE, Zatta AJ. Use of recombinant factor VIIa in patients with amniotic fluid embolism: a systematic review of case reports. *Anesthesiology*. 2011;115(6):1201-8.
17. Franchini M, Franchi M, Bergamini V, Montagnana M, Salvagno GL, Targher G, et al. The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(1):219-27.
18. Baudo F, Caimi TM, Mostarda G, de Cataldo F, Morra E. Critical bleeding in pregnancy: a novel therapeutic approach to bleeding. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72(6):389-93.
19. Carr ME, Vickaryous B. Life, limb or off-label recombinant VIIa use in the setting of limited blood assets: a case study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24(4):436-8.
20. Donovan PJ, Iedema J, McLeod DS, Kubler P, Pillans P. Off-label use of recombinant factor VIIa in two tertiary hospitals in Queensland. *ANZ journal of surgery*. 2013;83(3):149-54.
21. Lippi G, Favaloro EJ, Cervellin G. Massive posttraumatic bleeding: epidemiology, causes, clinical features, and therapeutic management. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(1):83-93.
22. Koh YR, Cho SJ, Yeom SR, Chang CL, Lee EY, Son HC, et al. Evaluation of recombinant factor VIIa treatment for massive hemorrhage in patients with multiple traumas. *Ann Lab Med*. 2012;32(2):145-52.
23. Vincent J-L, Dutton R, Parr M, Hauser C. Massive bleeding in polytrauma: how can we make progress? *Crit Care*. 2011;15(5):196.
24. Dutton RP, Parr M, Tortella BJ, Champion HR, Bernard GR, Boffard K, et al. Recombinant activated factor VII safety in trauma patients: results from the CONTROL trial. *J Trauma*. 2011;71(1):12-9.
25. Nascimento B, Lin Y, Callum J, Reis M, Pinto R, Rizoli S. Recombinant factor VIIa is associated with an improved 24-hour survival

without an improvement in inpatient survival in massively transfused civilian trauma patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(1):101-6.

26. Mitra B, Cameron PA, Parr MJ, Phillips L. Recombinant factor VIIa in trauma patients with the 'triad of death'. *Injury*. 2012;43(9):1409-14.

27. DeLoughery EP, Lenfesty B, DeLoughery TG. A retrospective case control study of recombinant factor VIIa in patients with intracranial haemorrhage caused by trauma. *Br J Haematol*. 2011;152(5):667-9.

28. Logan AC, Goodnough LT. Recombinant factor VIIa: an assessment of evidence regarding its efficacy and safety in the off-label setting. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:153-9.

29. Knudson MM, Cohen MJ, Reidy R, Jaeger S, Bacchetti P, Jin C, et al. Trauma, transfusions, and use of recombinant factor VIIa: A multicenter case registry report of 380 patients from the Western Trauma Association. *J Am Coll Surg*. 2011;212(1):87-95.

30. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, Bernard GR, Croce MA, Holcomb JB, et al. Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma*. 2010;69(3):489-500.

31. Wade CE, Eastridge BJ, Jones JA, West SA, Spinella PC, Perkins JG, et al. Use of recombinant factor VIIa in US military casualties for a five-year period. *J Trauma*. 2010;69(2):353-9.

32. McMullin NR, Wade CE, Holcomb JB, Nielsen TG, Rossaint R, Riou B, et al. Prolonged prothrombin time after recombinant activated factor VII therapy in critically bleeding trauma patients is associated with adverse outcomes. *J Trauma*. 2010;69(1):60-9.

33. Nishijima DK, Dager WE, Schrot RJ, Holmes JF. The efficacy of factor VIIa in emergency department patients with warfarin use and traumatic intracranial hemorrhage. *Acad Emerg Med*. 2010;17(3):244-51.

34. Brown CVR, Foulkrod KH, Lopez D, Stokes J, Villareal J, Foarde K, et al. Recombinant factor VIIa for the correction of coagulopathy before emergent craniotomy in blunt trauma patients. *J Trauma*. 2010;68(2):348-52.

35. Boffard KD, Choong PIT, Kluger Y, Riou B, Rizoli SB, Rossaint R, et al. The treatment of bleeding is to stop the bleeding! Treatment of trauma-related hemorrhage. *Transfusion*. 2009;49 Suppl 5:240S-7S.

36. Sartori MT, Imbergamo S, Zanon E, Bonaccorso G, Pittoni G, Feltracco P, et al. Effect of recombinant activated factor VII in critical bleeding: clinical experience of a single center. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15(6):628-35.

37. Fox CJ, Mehta SG, Cox ED, Kragh JF, Salinas J, Holcomb JB. Effect of recombinant factor VIIa as an adjunctive therapy in damage control for wartime vascular injuries: a case control study. *J Trauma*. 2009;66(4 Suppl):S112-9.

38. McQuay N, Cipolla J, Franges EZ, Thompson GE. The use of recombinant activated factor VIIa in coagulopathic traumatic brain injuries

requiring emergent craniotomy: is it beneficial? J Neurosurg. 2009;111(4):666-71.

39. Dutton RP, Conti BM. The role of recombinant-activated factor VII in bleeding trauma patients. Curr Opin Anaesthesiol. 2009;22(2):299-304.

40. Nishijima DK, Zehtabchi S. Evidence-based Emergency Medicine/Critically Appraised Topic. The efficacy of recombinant activated factor VII in severe trauma. Ann Emerg Med. 2009;54(5):737-44.e1.

41. Stein DM, Dutton RP, Kramer ME, Scalea TM. Reversal of coagulopathy in critically ill patients with traumatic brain injury: recombinant factor VIIa is more cost-effective than plasma. J Trauma. 2009;66(1):63-72; discussion 3-5.

42. Alsayegh F, Fakeir A, Alhumood S, Abdumalek K, Matar H, Samaul I, et al. Use of recombinant activated factor VII to arrest uncontrolled bleeding: a case series. Clin Appl Thromb Hemost. 2009;15(2):225-32.