

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V07220423

Rekombinant faktor VIIa ved post partum-blødning

Anne Juul Wikkelsø¹ & Jakob Stensballe^{2, 3, 4}

1) Bedøvelse, Operation og Intensiv (Anæstesiologi), Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 2) Region Hovedstadens Blødningsvagt, Afdeling for Klinisk Immunologi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) TraumeCenter og Akut Modtagelse, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Transfusionsmedicinsk Enhed, Afdelingen for Klinisk Immunologi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2022;184:V07220423

HOVEDBUDSKABER

- Rekombinant faktor VIIa (rFVIIa) har hidtil kun været brugt off-label til livstruende blødning.
- European Medicines Agency har nu ændret godkendelsen til at omfatte svær post partum-blødning baseret på et mindre ublindt randomiseret studie.
- Kliniske guidelines støtter ikke en generel brug af rFVIIa til post partum-blødning.

Rekombinant faktor VIIa (rFVIIa) har været på det europæiske marked siden 1996 og er godkendt til behandling af hæmofili A/B med inhibitorantistof eller Glanzmanns trombasteni [1]. Novo Nordisk har den 22. april 2022 offentliggjort, at rFVIIa nu er blevet godkendt af European Medicines Agency (EMA) på indikationen svær post partum-blødning (PPH) [2]. Stoffet har hidtil i sjældne tilfælde været anvendt off-label som sidste udvej til kvinder med livstruende PPH.

Med denne artikel søger vi at redegøre for grundlaget for de gældende restriktive danske kliniske anbefalinger [3] i forhold til brugen af rFVIIa ved PPH og perspektiverne i den udvidede indikationsgodkendelse.

KOAGULOPATI VED POST PARTUM-BLØDNING

Koagulopati (blødningsforstyrrelse) er en af de fire hovedårsager til PPH: uterus atoni (tonus), skader på fødselskanalen (trauma), retineret væv i uterus (tissue) og koagulationsdefekt (thrombin). Koagulopati kan skyldes graviditetskomplikationer såsom præeklamsi, trombocytopeni, HELLP, sepsis, abruptio placentae, amnionemboli, intrauterin fosterdød, akut fedtlever i graviditeten, antitrombotisk behandling og hæmofili [4]. Dertil kommer forbrug og koagulationsaktivering relateret til blødning og selve fødslen. Denne forbrugskoagulopati bliver forværret af fortynding med krystalloider og saltvand-adenin-glukose-manitol (SAGM)-transfusion [5]. Ved svært blødningsshock udvikles der desuden ofte hypotermi, hypokalcæmi, acidose [6] og beskadigelse af endotelets glykocalyx, hvilket yderligere forværrer koagulationsevnen [7]. Komplekse obstetriske tilstande, specielt amnionemboli og abruptio placentae, øger risikoen for aktivering af koagulationssystemet og forbrug af koagulationsfaktorer, som det ses ved dissemineret intravaskulær koagulation [8]. Uterus atoni er den hyppigste årsag til PPH og ses i ca. 70% af tilfældene [4]. Koagulopati forekommer i kun ca. 1% af PPH-tilfældene med estimeret blodtab på 1-1,5 l og skyldes hyppigst nedsat

koagelstyrke pga. hypofibrinogenæmi [9], når en restriktiv tilgang til volumenresuscitation og generel anvendelse af tranexamsyre (TXA) anvendes som behandlingsstandard.



Post partum-blødning med manglende koageldannelse grundet koagulopati.

Virkningsmekanisme

Endogent faktor VIIa aktiverer sammen med tissuefaktor trombocytter i nærheden af karskaden. Faktor VIIa binder til de aktiverede trombocytter og kan direkte aktivere faktor X til Xa, der sammen med faktor V forårsager en samlet trombingenerering kaldet »thrombin burst«. Dette »burst« accelereres desuden ved, at faktor VIIa også aktiverer faktor IX, der med faktor VIIIa som kofaktor øger faktor X-aktivering. Trombin omdanner fibrinogen til de fibrinstreng, som indgår i koageldannelsen [10]. Eksogent tilsat rFVIIa forårsager derfor i sig selv øget omdannelse af trombin på den aktiverede trombocyt og medfører desuden øget aktivering af omkringværende trombocytter. rFVIIa er således aktivt i sig selv, men hvis behandling med dette præparat skal medføre bedre koagulation, er virkningen afhængig af tilstedeværelsen af »koagelsubstrat« i form af

trombocytter og fibrinogen. rFVIIa har en biologisk halveringstid på 4-6 timer [11].

Bedste kliniske evidens

Godkendelsen af EMA beror på det eneste randomiserede studie med rFVIIa til kvinder med PPH [12]: Studiet er publiceret i 2015 og involverer 84 franske kvinder i et open-label, ikkeblindet design udført i 2007-2010. Ved PPH inden for 24 timer efter vaginal forløsning eller kejsersnit kom kvinder i betragtning, hvis de havde gennemgået primær behandling i form af intrauterin palpation og i.v. administreret oxytocin foruden et blodtab på min. 1.500 ml og behov for sulprostoninfusion (uterotonika, prostaglandin-E2-analog, anvendes ikke i Danmark). Herefter randomiseredes de til 60 µg/kg rFVIIa (2,4-6 mg) i interventionsgruppen eller standardbehandling (uden brug af placebo). I den ublindede rFVIIa-gruppe fandt man en signifikant reduktion i behovet for »second line«-behandling. Således havde 39/42 (93%) i kontrolgruppen mod 22/42 (52%) i interventionsgruppen behov for »second line« hæmostatisk behandling i form af kompressionssuturer på uterus (B-Lynch eller lign.), arteriel ligering af a. uterina eller iliaca, embolisering af a. uterina eller peripartum-hysterektomi. Med en absolut risikoforskel på 41% (spændvidde: interval: 18-63%; relativ risiko (RR): 0,56; konfidensinterval: (0,42-0,76) synes det umiddelbart overbevisende, men disse behandlingstiltag er subjektivt utroligt følsomme for bias, idet klinikere, som skal beslutte, om der er behov for at gå videre med invasive indgreb, på forhånd ved, om der er givet rFVIIa eller ej. Man kan forestille sig, at behandlende team ubevidst har været mere villigt til at »se an« i troen på, at rFVIIa virker. Dog fandt man ikke længere tid til »second line«-behandling i rFVIIa-gruppen. Det kompositte outcome er primært båret af arteriel embolisering, hvor færre i interventionsgruppen har et behov. Der var ingen forskel i behovet for hysterektomi mellem grupperne (otte i kontrolgruppen mod tre i interventionsgruppen).

I kontrolgruppen havde man indlagt en mulighed for rFVIIa-brug, hvis peripartum-hysterektomi blev nødvendig: Otte i kontrolgruppen fik således rFVIIa på denne indikation. To af disse blev alligevel ikke hysterektomeret efterfølgende. Det er værd at bemærke, at hovedparten af kvinderne havde uterus atoni som eneste årsag til PPH – en tilstand, som vi ved, sjældent alene er associeret med forbrugskoagulopati [8, 9]. Ved inklusion havde de fibrinogenniveauer på gennemsnitlig 8,5 µmol/l (2,9 g/l), normale trombocytter og hæmoglobin på 5,8 mmol/l. Til sammenligning er normalområdet for gravide til terminen 15,0 (+/- 2,6) µmol/l [13], og 5,9 µmol/l (2 g/l) opfattes som den kritiske nedre grænse ved PPH [9, 14]. Ser man på, hvilken behandling disse kvinder fik, inden rFVIIa blev givet, er det værd at bemærke, at kun 26-38% havde behov for SAGM-transfusion inden inklusion, og endnu færre havde et initialt plasma eller trombocyttransfusionsbehov. Kun 33-42% havde fået TXA, hvilket må siges at være under nuværende internationale standard, der er baseret på evidens for reduceret mortalitet ved tidlig brug af TXA hos kvinder med PPH [15]. Den hæmostatiske behandling i studiet var ikke styret af hverken trombelastografi (TEG) eller rotationel tromboelastometri (ROTEM), og få havde fået målstyret behandling med f.eks. fibrinogensubstitution. Ydermere fandt man en højere forekomst af tromboembolier i interventionsgruppen, nemlig 5%, til trods for tromboseprofylakse mod ingen patienter i kontrolgruppen. Den ene kvinde fik en ovarievenetrombe, og den anden fik en dyb venøs trombose (DVT) med efterfølgende lungeemboli. Det vil sige, at godt 1:21 (5%) kvinder behandlet med rFVIIa og blødning på mere end 1.500 ml samt behov for intensiveret atonibehandling udviklede tromboembolier trods tromboseprofylakse.

ANDRE NYERE STUDIER

Systematiske review, der pooler evidens på tværs af kirurgiske specialer, rapporterer øget forekomst af arterielle [16] såvel som venøse tromber [17]. *Yank et al* fandt ingen reduktion i mortalitet ved brugen af rFVIIa [17]. Et tjekkisk registerstudie med 80 patienter fra 2011 konkluderer, at hysterektomi blev undgået hos 33% (26) af de overlevende kvinder med PPH, hvor rFVIIa blev givet i forbindelse med overvejelser om hysterektomi. De angiver, at hverken bivirkninger eller tromber blev observeret i gruppen, som dog heller ikke blev systematisk

monitoreret, og hvor overraskende 2,5% døde i forbindelse med PPH [18]. I et japansk retrospektivt studie fra 2015 uden kontrolgruppe undersøgte man 69 kvinder, som fik rFVIIa i forbindelse med PPH. I denne gruppe af kvinder med et gennemsnitligt blodtab på 8.639 ml døde fire, og andre fire ud af 69 fik tromboembolier (DVT, lungemboli eller akut myokardieinfarkt) [19]. I et retrospektivt koreansk studie publiceret i 2017 sammenlignede man otte patienter med PPH, der fik rFVIIa med syv, der ikke gjorde. Man fandt en reduktion i en fysiologisk score kaldet Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-score og tolkede dette som udtryk for behandlingseffekt. Tromboembolier blev ikke rapporteret [20]. I et mexicansk studie fra 2018 så man på ti PPH-cases med rFVIIa-administration uden kontrolgruppe og kom frem til, at én undgik hysterektomi, og én fik tromboemboli [21]. En poollet sammenligning af publicerede studier og kasuistikker med rFVIIa tydede generelt på en øget forekomst af død, bivirkninger og skader i de observationelle fremfor randomiserede studier, hvilket delvist blev forklaret med den mere uselekterede patientpopulation i de observationelle studier [17]. Et systematisk review med 35 randomiserede studier og 4.468 patienter med forskellige blødningsproblestillinger (ingen PPH) påviste en 1,7 gange øget risiko for arterielle tromber generelt og 2,7 gange øget risiko for koronartromber. Risikoen steg med størrelsen på dosis af rFVIIa [16].

KLINISK ANBEFALING

Den gældende danske anbefaling udarbejdet af Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik og Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin anbefaler brug af rFVIIa i særlige tilfælde, hvor livstruende blødning består trods optimale medicinske, uterine, transfusionsmedicinske og kirurgiske forsøg på hæmostase [3]. Inden da bør man som del af en standardbehandling have behandlet med TXA 1g i.v. (ved estimeret blodtab \geq 500 ml) evt. gentaget efter 30 min fortsat blødning, restriktivt givet, balanceret transfusion og gerne have monitoreret behandlingen i henhold til TEG/ROTEM-målinger med fokus på fibrinogensubstitution og koagelstyrke. Dosisanbefalingen for rFVIIa er 90-100 μ g/kg i.v. bolus, men hvis kritiske niveauer af trombocytter og fibrinogen ikke kan udelukkes, bør behandlingen forudgås af to pool-trombocyt-koncentrater (10 ml/kg) og fibrinogenkoncentrat 25-50 mg/kg for at understøtte effekten. Andre internationale vejledninger støtter denne tilgang [14, 22] (Tabel 1).

TABEL 1 Gældende anbefalinger til behandling med væske og koagulation for resuscitering af patienter med post partum-blødning baseret på fællesvejledning fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi og Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin [3] samt Sundhedsstyrelsens vejledning i blodtransfusion [23].

Restriktiv væskebehandling med krystalloid
1:1 ift. blødning
Revurder ift. respons
Tranexamsyre 1 g i.v. gives tidligst muligt ved blødning > 500 ml, 1 g kan gentages efter 30 min ved fortsat blødning og siden for hver 10 blodkomponenter
1. dosis bør gives inden for 3 t. fra blødningsstart
Livstruende blødning præget af kredsløbssvigt, pågående blødning og transfusionsbehov: Giv 0 Rh-negativt blod indtil forlig
Opstart balancerede blodtransfusioner med SAGM, FFP og trombocytter i ratio 3:3:1-4:4:2 fra den tidligste fase
Ved kontrollabel blødning gives SAGM ved hæmoglobinkoncentration 4,3 mmol/l
Ved kontrollabel blødning gives FFP, fibrinogenkoncentrat og trombocytter iht. svar på hæmostasemonitorering: TEG/ROTEM
TEG/ROTEM tages ved manglende koageldannelse, sivende blødning og/eller relevante risikofaktorer, f.eks. foetus mors, præeklampsi, amnionemboli eller abruptio placenta
Hvis plasma expander/kolloid ønskes, anvendes humant albumin 5%, hydroxyethylstivelse kontraindiceret
Ved præeklampsi: maks. 1 l krystalloid
Blødning > 700 ml erstattes med transfusion
Hypofibrinogenæmi bør behandles < 5,9 µmol/l ≈ 2 g/l eller tilsvarende måling ved TEG/ROTEM
rFVIIa bør overvejes i særlige tilfælde hvor livstruende blødning består trods optimale medicinske, uterine, transfusionsmedicinske og kirurgiske forsøg på hæmostase
FFP = frisk frosset plasma; rFVIIa = rekombinant faktor VIIa; ROTEM = rotationel tromboelastometri; SAGM = saltvand, adenin, glukose, manitol; TEG = trombelastografi.

KONKLUSION

En nylig EMA-godkendelse af rFVIIa til PPH ændrer ikke ved de gældende danske anbefalinger, der er i tråd med de internationale. EMA-godkendelsen er baseret på et enkelt mindre randomiseret, open-label, ikkeblindet studie, hvor omstændighederne og de tiltag, der er gjort inden behandling med rFVIIa, ikke umiddelbart kan oversættes til danske forhold med behandling efter højeste internationale standarder. Med det aktuelle danske fokus på en høj behandlingsstandard med TXA, restriktiv volumenresuscitation (krystalloider 1:1 i forhold til blødning, uden brug af kolloider), balanceret transfusion for at undgå yderligere fortyndingskoagulopati og målrettet substitution med bl.a. fibrinogen baseret på TEG/ROTEM-målinger er behovet for rFVIIa faldet betragteligt. Uterus atoni er den hyppigste årsag til PPH, og uterotonika er første tiltag i behandlingen af PPH [3]. Velovervejede brug af rFVIIa på rette indikation er vigtig – ikke mindst med tanke på en rapporteret øget forekomst af alvorlige tromboembolier (1:21) foruden prisen, som for 60 µg/kg til en 80 kg kvinde er 25.933 kr. (ifølge pro.medicin.dk den 18. august 2022). Samlet set mener vi, at rFVIIa fortsat bør reserveres til kvinder med svær refraktær livstruende PPH. Et tæt samarbejde mellem obstetrikere, anæstesiologer, blødnings- og koagulationspecialister og blodbank er afgørende. Tværfaglige landsdækkende evidensbaserede guidelines er

med til at sikre en optimal og sikker patientbehandling.

Korrespondance *Anne Juul Wikkelsø*. E-mail: wikkelsø@gmail.com

Antaget 27. september 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 21. november 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelser *Patricia Duch*, afdelingslæge, Anæstesiologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital, takkes for at stille klinisk billede til rådighed.

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V07220423

SUMMARY

Recombinant factor VIIa in postpartum haemorrhage

Anne Juul Wikkelsø & Jakob Stensballe

Ugeskr Læger 2022;184:V07220423

Recombinant factor VIIa (rFVIIa) has of April 2022 been approved by the European Medicines Agency for treatment of severe postpartum haemorrhage. The extended approval is based on one small open-label, non-blinded randomized trial of 84 women from 2015 showing reduced “second line” treatment, but also increased risk of thromboembolism. Systematic use of tranexamic acid and timely coagulation assessment with thromboelastography/rotational thromboelastometry are not applied. Danish and international societies recommend that rFVIIa is reserved as a last option in severe life-threatening cases of postpartum haemorrhage.

REFERENCER

1. European Medicines Agency. Novoseven, 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/novoseven> (30. maj 2022).
2. European Medicines Agency. Novoseven, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/novoseven> (30. maj 2022).
3. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) og Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin (DASAIM). Fælles guideline “Postpartum blødning – forebyggelse og håndtering”, 2017. <https://static1.squarespace.com/static/5467abce4b056d72594db79/t/614deb9a930110495a0b706d/1632496549362/Postpartum%2Bbl%C3%B8dning%2B2019.%2BRev%2Bfotografier.pdf> (30. maj 2022).
4. Anderson JM, Etches D. Prevention and management of postpartum hemorrhage. *Am Fam Physician*. 2007;75(6):875-82.
5. Pham HP, Shaz BH. Update on massive transfusion. *Br J Anaesth*. 2013;111 Suppl 1:i71-82. DOI: 10.1093/bja/aet376.
6. Johansson PI, Stensballe J, Oliveri R et al. How I treat patients with massive hemorrhage. *Blood*. 2014;124(20):3052-8. DOI: 10.1182/blood-2014-05-575340.
7. Johansson PI, Ostrowski SR. Acute coagulopathy of trauma: balancing progressive catecholamine induced endothelial activation and damage by fluid phase anticoagulation. *Med Hypotheses*. 2010;75(6):564-7. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.07.031
8. Green L, Knight M, Seeney F et al. The haematological features and transfusion management of women who required massive transfusion for major obstetric haemorrhage in the UK: a population based study. *Br J Haematol*. 2016;172(4):616-24. DOI: 10.1111/bjh.13864.
9. Collins PW, Lilley G, Bruynseels D et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood*. 2014;124(11):1727-36. DOI: 10.1182/blood-2014-04-567891.

10. Roberts HR, Monroe DM, White GC. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood*. 2004;104(13):3858-64. DOI: 10.1182/blood-2004-06-2223.
11. European Medicines Agency. Novoseven Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novoseven-epar-product-information_en.pdf (30. maj 2022).
12. Lavigne-Lissalde G, Aya AG, Mervier FJ et al. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):520-9. DOI: 10.1111/jth.12844.
13. Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. A longitudinal study of factor XIII activity, fibrinogen concentration, platelet count and clot strength during normal pregnancy. *Thromb Res*. 2014;134(3):750-2. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.07.005.
14. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(6):332-395. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630.
15. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10084):2105-2116. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4.
16. Levi M, Levy JH, Andersen HF et al. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1791-800. DOI: 10.1056/NEJMoa1006221.
17. Yank V, Touhy CV, Logan AC et al. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):529-40. DOI: 10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00004.
18. Blatný J, Seidlová D, Penka M et al. Severe postpartum haemorrhage treated with recombinant activated factor VII in 80 Czech patients: analysis of the UniSeven registry. *Int J Obstet Anesth*. 2011;20(4):367-8. DOI: 10.1016/j.ijoa.2011.07.008.
19. Murakami M, Kobayashi T, Kubo T et al. Experience with recombinant activated factor VII for severe post-partum hemorrhage in Japan, investigated by Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(8):1161-8. DOI: 10.1111/jog.12712.
20. Park SC, Yeom SR, Han SK et al. Recombinant Activated Factor VII as a Second Line Treatment for Postpartum Hemorrhage. *Korean J Crit Care Med*. 2017;32(4):333-339. DOI: 10.4266/kjccm.2016.00787.
21. Corona-Gutiérrez AA, García-Ruan K, Camarena-Pulido EE et al. Use of recombinant activated factor VII in severe obstetric hemorrhage. [Spanish]. *Ginecol Obstet Mex*. 2018;86(12):779-86.
22. Muñoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors AS et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus*. 2019;17(2):112-36. DOI: 10.2450/2019.0245-18.
23. Sundhedsstyrelsen. Nationale kliniske retningslinjer om indikation for transfusion med blodkomponenter, 2018. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/~media/6B1034A380B14036A9EECDF3E4482E85.ashx> (1. jul 2022).