

# Karaciğer Transplantasyonunda Rekombinant FVIIa Kullanımı

N. Andıç<sup>1</sup>, S. Karakuş<sup>1</sup>, G. İlhan<sup>1</sup>,

## Özet

Rekombinant aktive faktör VII (rFVIIa), FVIII ve IX'a karşı inhibitörü olan hemofili hastalarında onay almış bir ajandır. Geniş bir yelpazedeki kanamalı durumlarda koagülasyonu iyileştirmedeki etkinliğini gösterir birçok vaka raporu ve vaka serisi yayımlanmaktadır. Ortotopik karaciğer naklinde, büyük miktarlarda kan ürünü transfüzyonu gerektiren kanamalar görülebilmektedir. Son dönem karaciğer hastalığındaki bozulmuş hemostaz transplantasyon sırası ve sonrası dönemdeki kanamaların en önemli nedenlerinden biridir. Suprafizyolojik dozlarda verilen rFVIIa bu hastalarda kanama diyatezini düzeltebilmektedir. Bu derleme ile rFVIIa'nın karaciğer naklinde kullanımı ile ilgili güncel bilgileri sunmaktayız.

**Anahtar kelimeler:** rFVIIa, karaciğer nakli

## Summary

### Recombinant FVIIa Use in Liver Transplant

In patients with hemophilia who have developed antibodies to Factors VIII or IX, recombinant activated Factor VII is an approved agent. There have been numerous case reports and case series demonstrating its efficacy in improving coagulation in a wide range of bleeding disorders. Orthotopic liver transplant is associated with excessive blood loss that requires transfusion of large amounts of blood product. Impaired hemostasis in patients with end-stage liver disease is a major cause of blood loss during and after transplant. Supraphysiological doses of FVIIa can overwhelm bleeding diathesis in such patients. In this review, we

present the current knowledge regarding the use of rFVIIa in liver transplant recipients.

**Key words:** rFVIIa, liver transplant

## Giriş

Rekombinant aktive faktör VII (rFVIIa, eptacog alfa, NovoSeven, Novo nordisk, Copenhagen, Denmark) 406 aminoasit rezidüsü içeren (MW 50 kdalton) vitamin K bağımlı bir glikoproteindir. Bebek hamster böbrek hücre kültüründe üretilmektedir. Kromatografik pürifikasyon işlemi sırasında rFVII aktive hale gelmekte ve virüs inaktivasyonu yapılmaktadır. Formülasyonda insan serum ve proteinleri bulunmamaktadır (1). Günümüzde onaylanmış endikasyonu olan faktör VII eksikliği ile inhibitör gelişmiş hemofili A ve hemofili B hastaları dışında, pek çok kanamalı durumda kullanılmakta ve olumlu sonuçlar bildirilmektedir (2). Karaciğer nakli, sirotik hastalarda görülen koagülopati nedeniyle sıklıkla kanama komplikasyonunun eşlik ettiği bir tedavi biçimi olması nedeniyle FVIIa'nın son dönemdeki kullanım alanlarından birini oluşturmaktadır. Bu derlemede, faktör VIIa'nın karaciğer nakli hastalarında kullanımından bahsedilecektir.

Son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda koagülasyon faktörlerinin yapımında azalma, hipersplenizme bağlı trombositopeni, endotel ve trombosit fonksiyonlarında bozulma, disfibrinojenemi, plazminojen aktivatörlerinin atılımındaki

bozukluk nedeniyle fibrinolizdeki artış koagülopatinin nedenleridir. Nakil işlemi sırasında koagülasyon faktörleri ve trombositlerdeki dilüsyon, fibrinoliz aktivasyonu, nakil karaciğerden reperfüzyon sırasında salınan heparin benzeri maddeler koagülopatiyi daha da ağırlaştırmaktadır (3).

### Etki mekanizması

Endotel hasarı oluştuğunda açığa çıkan doku faktörü (DF), dolaşımda bulunan az miktardaki aktive faktör VII ile etkileşime girerek koagülasyon kaskadını başlatmaktadır. Aktive faktör VII ancak doku faktörü varlığında etkisini göstermektedir. DF-FVIIa kompleksi daha sonra FX'u ve IX'u aktive etmekte ve bu da trombin oluşumunu sağlamaktadır. Rekombinant FVII kullanımı ile suprafizyolojik dozda verilen FVII, doku faktörü ile kompleks oluşturarak koagülasyon sistemini aktive etmektedir. FVII'nin etkinliğinin doku hasarı olan, fosfolipid ve doku faktörünün açığa çıktığı alanla sınırlı olması beklenir. Meijer ve ark. yaptıkları çalışmada, rFVII'nin trombin oluşumunu lokalize ve sınırlı bir süreçte artırdığını sistemik koagülasyona yol açmadığını göstermişlerdir (4). Ancak rFVII yüksek dozlarda, aktive trombositlerin yüzeyindeki FX'u aktive ederek doku faktöründen bağımsız olarak da etki edebilmektedir (5). Bu nedenle yüksek dozlardaki rFVIIa ile oluşan "trombin patlamasının" trombinle aktive edilebilen fibrinoliz inhibitörünü (TAFI) aktive ederek koagülasyonu artıracığı da savunulmaktadır (6). Çok düşük fibrinojen seviyelerinde trombinin fibrinojenden fibrin oluşturma kapasitesi sınırlanacağından etkinliği azalmaktadır. Bu nedenle kullanılacak hastada yeterli fibrinojen seviyesi sağlanmış olmalıdır.

### Kullanım Şekli ve Etkinlik

rFVIIa'nın kanamalı hemofili hastalarında önerilen kullanımı 90µ/kg/doz kanama kontrol edilene kadar her iki saatte bir tekrar şeklindedir (7). Tedavi paketi şeklinde piyasada bulunmaktadır. FVII içeren toz, prospektüste gösterildiği şekilde çözüldükten sonra 2-5 dakikada intravenöz püşe şeklinde verilmektedir. Erişkin hemofili hastalarında tahmini yarı ömrü 2.7-2.9 saattir. Devam eden kan kaybı ve /veya transfüzyon varsa bu süre kısalabilir. Karaciğer hastalığı olanlarda farmakokinetiğinde belirgin bir değişim olmamaktadır (5).

rFVIIa'nın karaciğer naklinde kullanımı ilk defa 1999'da fulminan karaciğer yetmezliği olan iki çocuk olguda bildirilmiştir; 100 µg/kg/doz rFVIIa ile konvansiyonel metodlarla düzeltilemeyen international normalized ratio (INR) değerleri normal sınırlara indirilebilmiş ve oldukça az bir kan kaybı ile bu iki hastaya karaciğer nakli yapılabilmektedir (8). Ardından başka birçok çalışma ile karaciğer transplantasyonu hastalarında özellikle kanama riski fazla ise rFVIIa ile koagülasyon parametrelerinde hızlı düzelleme ile birlikte kan ve kan ürünü transfüzyonunda azalma gösterilmiştir ancak bunlar genellikle az sayıda hasta içeren kontrollü olmayan çalışmalardır (9,10,11). 40 µg/kg dozu ile yapılmış kontrollü bir çalışmada rFVIIa'nın konvansiyonel tedaviye üstünlüğü gösterilmiştir (12). Yeni yapılmış bir çalışmada hastalar beklenen kanama risklerine göre iki gruba ayrılarak; yüksek riskli gruba dozu 30-100 µg/kg aralığında değişmek üzere rFVIIa verilmiş, çalışma sonunda yüksek riskli grup ile kontrol grubu (düşük riskli grup) arasında kan ve kan ürünü miktarı ve INR değerleri açısından anlamlı fark bulunmamış, yani yüksek riskli olmalarına rağmen çalışma grubu hastalarında rFVIIa ile düşük riskli hastalar ile eşit düzeyde kan kaybı olması sağlanabilmiştir (13). Kanama açısından yüksek riskli hastaların alındığı başka bir çalışmada da benzer şekilde kan ve kan ürünü transfüzyonunda azalma elde edilmiştir (14).

Yakın zamanda yayınlanmış çok merkezli, plasebo kontrollü, prospektif iki önemli çalışmadan ilkinde (15,16) plasebo ile operasyon öncesi tek doz 20, 40, 80 µg/kg ile, ikinci çalışmada transplante karaciğer reperfüze olmadan önceki 30. dakikaya kadar iki saatte bir tekrar edilmek üzere verilen 60, 120 µg/kg dozlar karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da plasebo ile çalışma grupları arasında kan ve kan ürünü transfüzyonu bakımından fark bulunmamıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte plaseboya göre, eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonunda, 60 µg/kg grubunda %15, 120 µg/kg grubunda %23 azalma elde edilmiştir. Plasebo grubunda tüm hastalar transfüzyon alırken, rFVIIa alan grupta toplam 10 hasta hiç ES almadan tranplantasyonu tamamlamıştır.

Tüm çalışmalarda faktör VII kullanımını takiben protrombin zamanı (PTZ)-INR değerlerinde

mutlaka hızlı bir düşüş elde edilmiştir. INR’de elde edilen kısalma doz bağımlı olarak gözükmektedir. Karaciğer sirozlu hastalarda, hemofili hastalarında önerilen dozdan daha düşük dozlarda da etkili sonuçlar alınmıştır (W). 20-120 µg/kg aralığında dozlar kullanılmıştır. Ancak başlangıçtaki risk faktörlerine ve INR değerine göre hangi hastaya ne dozda faktör verilmesi gerektiği ile ilgili net bir veri yoktur. Minimal etkin doz için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Bahsedilen tüm çalışmalarda genellikle tek doz rFVIIa kullanılmıştır. İkinci bir doz az sayıdaki olguda gerekli olmuştur. Kısa yarı ömürlü olduğu bilinen rFVIIa’nın bu şekilde uzamış etkinlik göstermesi yarattığı “trombin patlamasının” daha stabil bir fibrin tıkaçı oluşturması ile açıklanabilir (14). Yani molekülün etkinliği kan seviyesi verilmeden önceki hale geldiğinde de devam etmektedir.

#### Yan Etkileri ve Maliyet

rFVIIa güvenli bir molekül olarak gözükmektedir. Kullanımı sırasında belirgin alerji öyküsü olanlar hariç özel bir önlem almaya gerek yoktur. Karaciğer transplantasyonunda görülebilecek en önemli komplikasyon transplantasyon sonrası trombozlardır. Başlangıç INR değeri 1.3 olan bir hastada 120 µg/kg 2 doz kullanımı sonrası portal ven trombozu bildirilmiştir(18). Bir başka olgu sunumunda, transplantasyon sonrası paroksizmal noktürnal hemoglobinüri tanısı alan bir hastada portal ven trombozu geliştiği görülmüştür(1). Hendriks ve ark. bir hastada hepatik arter trombozu bildirmişlerdir. Hasta sayısının yüksek olduğu kontrollü çalışmalarda ise yüksek ve tekrarlayan dozlarda bile FVII ile fazladan bir risk artışı olmadığı gösterilmiştir (13,15,16).

rFVII tedavisinin maliyeti yüksektir. Ağustos 2006 itibariyle 1.2 mg’lık bir flokonu 1331.80 YTL, 2.4 mg’lık bir flokonu 2666.44 YTL’dir.

#### Sonuç

Yapılan çalışmalar, rFVII’nin karaciğer transplantasyonu planlanan hastalarda rutin Ameliyat öncesi kullanımını desteklememektedir. Ameliyat öncesi kanama riski yüksek olan ve konvansiyonel tedavi-

lerle koagülopatileri düzeltilemeyen hastalarda kullanımı daha uygun görünmektedir. Bu hastalarda ameliyattan hemen önce verilen tek doz genellikle yeterli INR düşüşü sağlamaktadır. Daha önemli bir başka kullanım alanı da kanamalı ve konvansiyonel tedavilerle yeterli hemostaz sağlanamayan olgulardır. Bu hastalarda rFVII kullanımı hayat kurtarıcı olabilir. Doz konusunda bir görüş birliği olmamakla birlikte 60-120 µg/kg aralığındaki dozlar kullanılabilir. Hastanın bazal INR değeri, kanama durumu ve riskine göre dozun artırılması uygun olacaktır.

Tromboz riskini artırdığı konusunda elde yeterli bir veri olmamasına rağmen tromboz öyküsü ve herediter trombofilisi (tromboza meyil) olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. PTZ/INR değeri normalin çok üstünde olmayan hastalarda yüksek dozların tekrarlayıcı kullanımından da kaçınılması gerekmektedir.

Maliyeti oldukça yüksek olan bu ürünün uygun kullanımının sağlanabilmesi için özellikle kanama riski yüksek olan hastaları kapsayan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### Kaynaklar

1. Pavese P, Bonadona A, Beaubien J, Labrecque P, Pernod G, Letoublon C, et al. FVIIa corrects the coagulopathy of fulminant hepatic failure but may be associated with thrombosis: a report of four cases. *Can J Anesth.* 2005;52:26–29.
2. Levi M, Peters M, Buller HR. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: a systematic review. *Crit Care Med.* 2005;33:883–890.
3. Ozier Y, Steib A, Ickx B, Nathan N, Derlon A, Guay J, et al. Haemostatic disorders during liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18(4):208–218.
4. Meijer K, Hendriks HGD, de Wolf JThM, Klompemaker IJ, Lisman T, Ans AM, et al. Recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: influence on parameters of coagulation and fibrinolysis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2003;14:169–174
5. Gibbs NM. The place of recombinant activated factor VII in liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin.* 2006 Summer;44(3):99-110
6. Hedner U. NovoSeven as an universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11(suppl 1):S107-111
7. Product information. NovoSeven, Novo nordisk, Copenhagen, Denmark (www.novonordisk.com).

8. Kalicinski P, Kaminski A, Drewniak T, Ismail H, Szymczak M, Markiewicz M, et al. Quick correction of hemostasis in two patients with fulminant hepatic liver failure undergoing liver transplantation by recombinant activated factor VIIa. *Transplant Proc* 1999;31:378–379.
9. Hendriks HGD, Meijer K, de Wolf JThM, Klompaker JJ, Porte RJ, de Kam PJ, et al. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2001;71:402–405.
10. Gala B, Quintela J, Agurrezabalaga J, Fernandez C, Fragueta J, Suarez F, Gomez M. Benefits of recombinant activated factor VII in complicated liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2005;37:3919–3921
11. Markiewicz M, Kalicinski P, Kaminski P, Laniewski P, Ismail H, Drewniak T, et al. Acute coagulopathy after reperfusion of the liver graft in children: correction with recombinant activated factor VII. *Transplant Proc.* 2003;35:2318–2319.
12. Shami VM, Caldwell SH, Hespenheide EE, Arseneau KO, Bickston SJ, Macik BG. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transplantation* 2003;9:138–143.
13. Kalicinski P, Markiewicz M, Kaminski A, Laniewski P, Ismail H, Drewniak T et al. Single pretransplant bolus of recombinant activated factor VII ameliorates influence of risk factors for blood loss during orthotopic liver transplantation. *Pediatr Transplantation* 2005;9; 299-30
14. Niemann CU, Behrends M, Quan D, Eilers H, Gropper MA, Roberts JP, Hirose R. Recombinant factor VIIa reduces transfusion requirements in liver transplant patients with high MELD scores. *Transfusion Medicine* 2006;16:93–100
15. Planinsic RM, van der Meer J, Testa G, Grande L, Candela A, Porte RJ, et al. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transplantation.* 2005;11:895–900.
16. Lodge JPA, Jonas S, Jones RM, Olausson M, Mir-Pallardo J, Soefeld S, et al. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transplantation.* 2005;11:973–979
17. Surudo T, Wojcicki P, Milkiewicz P, Czuprynska M, Lubikowki J, Jarosz K, et al. Rapid correction of prothrombin time after low-dose recombinant factor VIIA in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2003;35:2323–2325.
18. Nonthasoot B, Nivatvongs S. Multiple Doses of Recombinant Factor VIIa in Orthotopic Liver Transplantation: A Case Report. *Transplantation Proceedings* 2003;35:427–428