

# Az aktivált VII. faktor – 31 éves klinikai alkalmazás tanulságai

Udvardy Miklós dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászat Intézet, Hematológia Tanszék, Debrecen

Az irodalmi adatokra, de kis részben saját tapasztalatokra is támaszkodó közlemény összefoglalja a rekombináns aktív FVII (rFVIIa, Novoseven) alkalmazását a standard indikációkban (inhibitoros és gátlóteszt haemophilia, prophylaxis, Glanzmann-thrombasthenia). Értékeli a készítmény különlegesen gyors és hatékony, immunológiai és thrombogen tulajdonságok szempontjából is rendkívül előnyös tulajdonságait. Óvatosan értékeli a nemzetközi ajánlásokra támaszkodva alkalmazásának lehetőségeit, szakmai feltételeit, bizonyos életveszélyes vérzésekben is. Orv Hetil. 2017; 158(24): 923–928.

**Kulcsszavak:** Novoseven, haemophilia, készítmény szerepe veleszületett és szerzett vérzékenységek kezelésében

## Activated Factor VII – 31 years experience on clinical grounds

The author provides an overview of the use of recombinant activated FVII (rFVIIa, Novoseven), which is used over 30 years, based upon international publications and also on some modest own experience. Standard, approved indications (inhibitory cases, Glanzmann thrombasthenia, prophylaxis experience) are in the focus of this paper, emphasizing the specially rapid and efficacious way of Novoseven therapy, drawing attention to excellent safety issues regarding very low immunogenicity along with low number of thrombogenic complications. A careful, cautious and critical evaluation of Novoseven therapy is also provided in rather special forms of critical bleeding conditions considering international recommendations and institutional registry data.

**Keywords:** Novoseven, haemophilia, approach to use Novoseven in congenital and acquired bleeding conditions

Udvardy M. [Activated Factor VII – 31 years experience on clinical grounds]. Orv Hetil. 2017; 158(24): 923–928.

(Beérkezett: 2017. március 17.; elfogadva: 2017. április 25.)

### Rövidítések

ANCA = antinukleáris citoplazmatikus antitest; APCC = aktivált prothrombinkomplex-koncentrátum; APTI = aktivált parciális tromboplasztin idő; FDA = Food and Drug Administration (Amerikai Egyesült Államok gyógyszerügyi hatósága); FX = X. alvadási faktor; PCC = protrombinkomplex-koncentrátum; rFVIIa = rekombináns aktivált VII. faktor (Novoseven); TF = tissue factor (szöveti alvadási faktor); TFPI = tissue factor pathway inhibitor (szöveti alvadási faktor gátló)

Bő harminc évvel ezelőtt a Novo Nordisk klinikai kutatólaboratóriumában *Ulla Hedner* koncepciója volt az FVII és az aktivált FVII szintetikus előállítására [1]. Ez akkor egy nagyon bátor és úttörő gondolat volt, mert ebben az időben a véralvadás extrinsic és intrinsic ágra

való bontása a klinikai gondolkodásban is fénykorát élte, és ugyancsak erőteljes volt az a gondolkodásmód, amely a véralvadási primer haemostasisra (érfal-thrombocytá-Willebrand-faktor kölcsönhatás) és szekunder haemostasisra bontotta (döntően a kontakt faktor XII-es faktor aktiváció kaszkád elméletre) támaszkodva [2]. Ebben az időben az FVII aktivációjának, az extrinsic alvadási útnak tulajdonított szerepet a protrombin-trombin generáció elindításában. Az már ismert volt, hogy szövetsérüléskor a szöveti faktor (TFPI) és az FVII aktiválódása protrombin-trombin generációhoz vezethet, de nem volt ismert az, hogy az alvadás ezen fázisának mekkora az élettani és kóreltani jelentősége [1].

Számos, elsősorban amerikai, később kínai munkacsoport már az 1950-es években elkezdett foglalkozni az

alvadási faktorok génszintetikus, génterápiás előállításával, elsősorban a IX-es és VIII-as faktor tekintetében, mivel a IX-es faktor sem kisméretű fehérje, de a VIII-as faktor még sokkal nagyobb méretű. Ezen óriási fehérjék előállítása azonban több évtizedes kutatást igényelt, számos buktatóval, zsákutcákkal, megújuló szakmai irányokkal. A VII-es faktor szintézise és aktivált formában történő kinyerése szíriai aranyhörcsög petefészeksejtjeiből – azaz génszintetikus fehérje plusz aktivált állapot – harmincegy évvel ezelőtt, ez így önmagában is egy nagyon komoly bravúrnak volt tekinthető [1]. Az már harmincegy éve is világos volt, hogy az inhibitoros és a szerzett gátlóteszt haemophilia esetében a protrombin-komplex-koncentrátum (PCC) és az aktivált PCC hatékony lehet úgynevezett bypass (áthidaló, megkerülő) ágensként, amely a VIII-as és IX-es faktor antitestellenes hatást klinikailag át tudta hidalni és alvadást tudott eredményezni ezen súlyos vérzékenységekben. Mind a PCC, mind a PCC-készítmények ma is nagy hatékonysággal használhatók, a korai készítményeknél jóval tisztábbak és kevesebb a thromboticus mellékhatásuk [1–3]. *Ulla Hedner* várakozása az volt, hogy az aktivált rekombináns VII-es faktor (rFVIIa, Novoseven®) ugyanilyen vagy még jobb bypasskészítmény lehet, s mivel ez a készítmény egyetlen génszintetikus aktivált faktor és nem keverék, a thrombogen mellékhatásokat tekintve előnyösebb. Meglepetésre azonban az első rFVIIa-készítmények, amelyeket élettani koncentrációkban alkalmaztak, nem bizonyultak hatásosnak. Ez bizony az első pillanatban csalódást keltett. Az *Ulla Hedner*-munkacsoport újabb megfontolás után annyit változtatott, hogy az alkalmazott készítményt, azaz az rFVIIa koncentrációját (dózisát) a természetes VIIa-szint mintegy hét-kilencszeresére emelte, s ez már a ma ismert Novoseven készítménynek felelt meg. Ez a készítmény teljes mértékben hatékony a VIII-as és IX-es faktorelles antitesttel járó vérzékenységekben és számos más akut vérzéses helyzetben [1, 2]. Ez utóbbi, az első néhány év után, azt a koncepciót erősítette, hogy a Novoseven a minden helyzetben hatékony univerzális haemostypticum, azaz a mindenre jó vérzéscsillapító. Előnye az, hogy fél-egy perc alatt bolus injekcióban is beadható, és vérzéscsillapító hatása is percekben belül kialakul. Ez a koncepció hamarabb megjelent a klinikai gyakorlatban, mint ahogy tudnánk, hogy pontosan hogy hat a nagy koncentrációjú rFVIIa. Valószínűleg az a legfontosabb, hogy ezen koncentrációban a szöveti faktorhoz (TF) kapcsolódva még akkor is jelentős thrombinképződést idéz elő, ha VIII-as, IX-es faktor trombingenerációt elő- vagy rásegítő hatásai nem működnek. A hatáshoz szükség van a trombocyták jelenlétére is, amelyek tudnak aktiválódni, és a X-es faktor hatására a fibrinogénből fibrin plusz trombocytából thrombus képződik. A sok tekintetben hasonló hatékonyságú, de talán thrombogenezise APCC-készítmények hatása inkább a trombocytá felszínén képződő FX és trombingenerációt fokozza.

A Novoseven különleges előnye, hogy mindmáig a talán legkevésbé thrombogen és antigén tulajdonságú vérzékenységszabályozó hatású készítmény. Kisebb hátrálynak gondolható, hogy monitorozására nincs egységes javaslat, és ha kismértékben is, gyermekkorban a farmakokinetikája más, mint felnőttkorban [1]. A készítmény felezési ideje 14 éves korig körülbelül másfél óra, míg felnőttkorban valamivel több, mint két óra. Hatása szinte azonnali, antitestképződés rendkívül kivételes (hosszú éveken keresztül egyetlen eset, ahol VII-es faktor hiányában a helyes dózis százszorosát adták be, tévedésből). A Novoseven hatásmechanizmusának hozzávetőleges megértése jelentősen hozzájárult egyfajta szemléletváltozáshoz a klinikai haemostaseológiában, amelyben látnunk kellett, hogy az intrinsic kaskádút az egy üvegcsőben lejátszódó fontos labordiagnosztikai jelenség (haemophiliadiagnosztika, hagyományos heparin monitorozása, antifoszfolipid-szindróma) és az élettani alvadásban a jelentősége a korábbinál gondoltnál lényegesen kisebb. Az élő szervezetben döntő az extrinsic út, amelyet a Novoseven aktiválni tud. Azt is látjuk, hogy a primer és szekunder haemostasis között nincs olyan éles határvonal, mint gondoltuk. A rövid összefoglaló áttekinti a törzskönyvezett indikációk mellett a Novoseven általános vérzéscsillapítóként való alkalmazásának 2017-es szemléletét.

## Röviden a törzskönyvezett indikációkról

Ahogy már jeleztük, a Novoseven génszintézise a VIII-as faktornál időben jóval később kezdődött el, hosszú idő telt el az *in vitro* vizsgálatokkal és azzal a felismeréssel, hogy az rFVIIa-t a klinikai hatás eléréséhez az élettaninál lényegesen nagyobb koncentrációban kell adni. Az első gyári ampullázott kiszerelés 1988-ban jelent meg, amelyet akkor még törzskönyvön kívül sikeresen használtak inhibitoros A haemophiliás beteg sebészeti ellátásánál [1]. Az amerikai klinikai vizsgálatok 1989-ben kezdődtek el, majd 1996-ban, illetve 1999-ben az Európai Unió és az Amerikai Egyesült Államok gyógyszerhatóságai törzskönyvezték a leginkább klasszikus indikációban, azaz a haemophilia A és B inhibitoros betegeknek, főként, ha az úgynevezett Bethesda-egység 5 feletti eredményt ad, a súlyos vérzéses epizódok kezelésére. Félreértés ne essék, a Novoseven nem alkalmas az antitesttiter csökkentésére, arra változatlanul az immuntolerancia-indukció vagy valamilyen immunszuppresszív kezelés lehet megfelelő [4]. A tünetek felismerésekor vagy akár a toleranciaindukció során jelentkező súlyos vérzéseknél szükség van bypasskészítményekre, és ebben talán előnyösebb a Novoseven gyorsasága és kevéssé thrombogen tulajdonságai (és nem antigén), mint a Feiba (APCC) [3]. Valószínűleg azért, mert nem tartalmaz VIII-as és IX-es faktort. Ez az indikáció mindmáig a legerősebb, és a törzskönyvezettek közül a legismertebb, legszélesebb körű. A különböző országok felmérései szerint az A vagy B haemophiliások 15–20%-ában megjelenhet ilyen sú-

lyosságú inhibitorképződés. Érdekes és fontos jelenség, hogy ez a gyakoriság Magyarországon kisebb. Újabb nagy előrelépés volt 2005-ben, hogy az FDA, majd más gyógyszerhatóságok is, törzskönyvezték a Novosevent a veleszületett VII-es faktor hiány kezelésére, illetve az A és B haemophiliás inhibitoros betegek műtéti kezelésének haemostasisbiztosítására. A törzskönyvezés (FDA) 2006-ban történt meg szerzett gátlótestes haemophilia kezelésére [1, 4, 5]. A szobahőmérsékleten is tárolható készítmények 2008-tól jelentek meg. Számos klinikai tanulmány utal arra, hogy a Novosevennek hosszabb a haemostaticus hatása, mint az a felezési idejéből fakadna, és igazolják hatékonyságát másodlagos profilaxisban.

Rágcsálómodellek ezt az rFVIIa extravascularis lokalizációjával magyarázzák, és arra utalnak, hogy beadás után az rFVIIa gyorsan eltűnik a vérből és kapcsolódik az endotheliumhoz, ezután átmegy az eret körülvevő perivascularis szövetekbe, majd szétterjed az egész szövetben, ami hosszabb ideig tartja funkcionálisan aktívan [6].

2014-ben sertésmodellben is igazolták, hogy 90 µg/kg rFVIIa beadása után 24–48 óráig megemelkedik a thrombocyták és a plazma FVII-szintje, ilyen módon fokozódik és elnyújtottabbá válik a haemostaticus hatás, azaz alkalmas profilaxisra [7].

Pár évvel később a gyógyszerhatóságok törzskönyvezték a Novosevent az olyan Glanzmann-thrombastheniás betegek vérzéseinek kezelésére, akik esetében thrombocytatranszfúzióra nem reagálva is súlyos vérzések maradnak [8].

A klasszikus Novoseven-dózis 90 µg/kg. A jelenlegi kiszerezési formák Novosevenből az 1, 2, 5 és 8 mg. A praktikus ajánlás: egy 50 kg-os beteg esetén érdemes az 5 mg-os formát választani, 80–90 kg-os beteg esetén a 8 mg-ost. 100 kg felett pedig a 8 mg-os mellé érdemes adni súlyos vérzés esetén további Novoseven-készítményt. Ez a praktikus ajánlás azért fontos, hogy a súlyos, életveszélyes vérzés esetén ne kelljen felesleges időt vesztegetni az alkalmazott dózis kiszámolására.

A fentieknek megfelelő standard dózis adása körülbelül két perc alatt vénás injekció formájában történhet meg, ez az egyszerűség és gyorsaság mindmáig behozhatatlan előny bármelyik kompetitor készítménnyel szemben, amelyek infúziós adása minimálisan legalább 20 percet vesz igénybe [1, 3]. A hatás praktikus azonnal kifejlődik, hátrány, hogy nincs standard *in vitro* monitorozási módszer elterjedve a gyakorlatban. E helyen is hangsúlyozni kívánjuk, hogy a gyermekekben a farmakokinetika eltérő és lehet, hogy a készítmény adását gyakrabban kell ismételni, de mindenképp az ismétlés gyakoriságát a klinikai tünetekhez kell igazítani [6]. A készítmény hatása gyors, azonban közepes vagy mérsékelt súlyosságú vérzés esetén, ha a vérzés még fennáll két óra múlva, az adást ismételni kell. Ha a vérzéses tünetek súlyosak, akkor 90 perc múlva már indokolt az ismétlés.

Néhány évvel korábban elkezdődött az a gyakorlat, hogy bizonyos helyzetekben a Novosevent nem 90 µg/kg adagban, hanem annál nagyobb, 200–300 µg/kg

adagban is adták azon koncepció szerint, hogy a nagyobb adag erőteljesebb és esetleg végleges vérzéscsillapítást tud biztosítani, és talán nem kell a készítmény adását ismételni [1]. A gyermekek magasabb azonnali clearance mutatott rá, hogy szükséges lenne az adagolás individualizálása. Két összehasonlító tanulmány összevetette a 3 × 90 µg/ttkg és 1 × 270 µg/ttkg (single bolus dosis) hatásosságát és biztonságát. Egy sejtalapú modellel azt is igazolták, hogy a nagyobb dózisú rFVIIa emelkedett kezdeti trombingenerációt és gyorsabb vérlemezke-aktivációt eredményez [7]. Ezután *Peter Salaj* a HemoRec Registry adataival [9] igazolta, hogy a magasabb kezdeti dózis esetén a kevesebb beadott injekció mellett kevesebb volt az ismételt vérzés gyakorisága, kevesebb volt a felhasznált rFVIIa mennyisége [10, 11], valamint előbb szűnt meg a vérzés és gyorsabban csökkent a beteg fájdalma [11].

Fontos megjegyezni, hogy a súlyos Glanzmann-thrombastheniás vérzésben az adag ugyancsak 90 µg/kg szokott lenni, míg a veleszületett VII-es faktor hiányban lényegesen kisebb, 15–30 µg/kg.

## Törzskönyvezett indikáción túli alkalmazás

Ahogy azt korábban jeleztük, a Novoseven által előidézett univerzálisnak látszó vérzéscsillapítás jelentősen átalakította az extrinsic és intrinsic, illetve a primer haemostasis jelentőségéről alkotott véleményeket, és hosszú éveken keresztül erőteljesen elterjedt az a koncepció, főleg a gazdagabb országokban, hogy a súlyos vérzések csillapítása általában a 90 µg/kg-os Novoseven-alkalmazással olyan helyzetekben is megoldható, amikor más már nem segít. Ez az off-label alkalmazás – bár erre hivatalos adat nincs – olyan mértékűvé vált, hogy 2005 és 2010 között az Egyesült Államokban nagyságrenddel vagy nagyságrendekkel felülmúlta volumenében a törzskönyvezett indikációbeli felhasználást. Bizonyos adatok szerint némely alkalommal a Novosevent felhasználták Izraelben bombarobbantás sérültjeinél. [12] a sokszorosán sérültek ellátására, illetve az amerikai hadsereg bizonyos egységeinél talán egy időre bekerült a katonák, csapatok felszerelésébe is. A bombarobbantásokkal kapcsolatban közleményeket is publikáltak, de természetesen a hadászati alkalmazást illetően nem jelentek meg közlemények.

A Novo Nordisk – látva a szakmai igényt az univerzális vérzéscsillapításra – kezdeményezett olyan kutatásokat, amelyek újabb törzskönyvezett indikációkat keresve az off-label alkalmazási területek vizsgálatával foglalkoztak. Ezek a tanulmányok – ha összegezve tekintjük – alapvetően nem eredményeztek új törzskönyvezett indikációkat. Ilyen terület volt a cerebralis haemorrhagia, amelyben a nagyobb dózis a thrombotikus események gyakoriságát megnövelte [13]. Ilyen terület volt továbbá az a nagy tanulmány, amelyben az éles és a tompa traumában vizsgálták a Novoseven vérzéscsillapító hatását [1, 14]. Az éles trauma esetén a hatékonyságát nem tud-

ták igazolni, a tompa traumák esetében bizonyos kedvező hatást igen, de itt is számolni kellett thrombosis terület megjelenésével. A tompa trauma esetén, ha súlyos vérzésre törzskönyv nem is, de FDA-ajánlás született.

Ezenkívül számos olyan vizsgálat jelent meg, amelyekben vegyes támogató vagy nem támogató vélemények is megjelentek a Novoseven alkalmazásról post partum vérzésben [15], szívsebészeti alkalmazásokban, gyermek- és felnőttkorban [16, 17], illetve kumarin típusú alvadást gátló túladagolásában. Ezen kisebb, általában nem kontrollált tanulmányok eredménye inkább támogató jellegű volt, de a tanulmányok mérete és felépítése miatt nem voltak olyan erős következtetések levonhatók, amelyek új törzskönyvi indikációk megállapításához szükségesek.

### *A Novoseven off-label tanulmányok kritikája*

Ezen tanulmányok közös hibája volt az, hogy az alkalmazott vérzéses helyzetekben nagyon sok nem volt életveszélyes súlyosságú, hanem a vérzés ellátására más módszerek is alkalmasak voltak. Ezért nem eredményeztek éles különbséget az eredmények a standard és a novoseven csoportok között [14]. Valószínű, hogy olyan kétkarú prospektív, randomizált, multicentrikus tanulmány az életveszélyes vérzés jellegéből fakadóan soha nem is lesz, ahol az elvérzéssel fenyegető vérzésben a kontrollkar nem kap semmit, hiszen ez etikailag megengedhetetlen.

Az off-label indikációkkal kapcsolatos nagyszámú alkalmazás és vizsgálatokból levonható tapasztalatok az alábbiakban összegezhetők:

1. Megjelentek azok a nemzetközi irányelvek, amelyek meghatározzák, hogy a vörösvérsejt-transzfúziók plazmabeviteli aránya legalább 1:1 vagy 1:2 kell legyen. Ezzel a politranszfundált betegek súlyos vérzenysége anélkül is jelentősen javítható, hogy Novosevent kellene adni.
2. Főleg a sebészeti, illetve szívsebészeti területeken megjelentek az úgynevezett ágy melletti haemostasisgyorsdiagnosztikai eszközök, amelyek a súlyos vérzések esetén megmutatják, hogy milyen célzott haemostaticus faktor (fibrinogén, trombocytta stb.) pótlása szükséges, s ez meg tudja oldani a súlyos vérzések jelentős részét. Kimutatják azonban azt is, amikor Novoseven adására van szükség, például szívsebészetben a négy-hat óránál hosszabb motoros műtétek esetén [16, 17].
3. Igazolták azt, hogy a Novoseven hatásához szükséges az, hogy a pH 7 fölött legyen, mert acidosisban a készítmény nem él hatásos.
4. Nagyon fontos, hogy a trombocytaszám legalább 50 G/L legyen ahhoz, hogy a Novoseven hatékonyan alkalmazható legyen.
5. Fontos, hogy a fibrinogénszintet próbáljuk emelni (l. plazmaadás!), illetve az APTI-t is korrigálni kell.
6. Nem törvény- és jogszabálysértő szándék mondatja, hogy valószínűleg az életveszélyes vérzésben való al-

kalmazás további fejlődéséhez elsődlegesen nem a törzskönyvezés útja vezet (l. tanulmányok hibája), hanem országos vagy nagyobb intézményi szakmai regiszterek (amelyek léteznek például Ausztráliában, Egyesült Államokban, Csehországban, 10 hivatkozás szerinti intézeti regiszter), illetve az életveszélyes vérzések elhárítására vonatkozó nagyobb intézményi protokollok kidolgozása és folyamatos karbantartása és ezek folyamatos frissítése [4]. Valószínűleg Magyarországnak is ezt kellene tenni.

7. Az V-ös faktor legtöbbször szerzett hiánya esetén a súlyos vérzés megállítható (bár alvadás-élettani szempontból ez meglepő) Novoseven 90 µg/kg adásával egymagában vagy trombocytatranszfúzióval kombinálva.

### **Mit gondoljunk az off-label alkalmazásokról 2017-ben?**

1. Szükség van rá, mert életveszélyes, sebészetileg nem csillapítható, mindössze pár perc időt engedélyező vérzések esetén ma sincs olyan másik készítmény, amely ennyire hatékonyan életmentő hatású lehetne. Az ilyen esetben történő alkalmazásnál számolni kell a thrombosis kockázatával, de az életmentéssel ez a kockázat nem vethető össze. Ilyen eset 20–50 lehet évente hazánkban is. Van olyan összefoglaló, amely érintőlegesen foglalkozik ezzel a kérdéssel [18]. A hazai életveszélyes, életmentő Novoseven-kezelésre vonatkozó számok alapja részben saját személyes tapasztalat, például mintegy 30 csontvelő-transzplantáció utáni cytopeniás elvérzéssel fenyegető helyzetet kezeltünk így, vagy a szülészeti klinikával együttműködésben három olyan szülés volt komoly vérvesztés nélkül megoldható, amikor a trombocytaszám a szüléskor semmire sem reagálva 5 G/L alatt maradt. Az intrapulmonalis adást eddig 18 alkalommal végeztük (három év alatt). Két-három éve összeültünk a társzakmákkal, hogy e kérdést áttekintsük, az interdiszciplináris fórum véleménye alapján éves szám tekintetében mintegy 30–40 életveszélyes, de sebészileg nem korrigálható vérzéses helyzettel lehet számolni, mintegy 2–5 hysterectomia lenne elkerülhető és a májtranszplantációnál adódó súlyos vérzéses szövődmények évi 5–10 alkalommal jelentkezhetnek Magyarországon. A szívsebészek szerint akár 10–15 olyan elhúzódó motoros szívűtét lehet, ahol a vérzéscsillapításhoz Novoseven lehet szükséges egy év alatt.
2. A nemzetközi regiszterek alapján a szülés utáni masszív uterusvérzésnél, másképp nem csillapítható vérzés esetén, az uteruseltávolítás előtt próbát lehet tenni Novoseven-alkalmazással. Ilyen eset Magyarországon négy-öt lehet évente.
3. Bizonyos elhúzódó szívűtéték és tompa trauma esetén, ha a haemostasist korrigáltuk és az ágy melletti



alvadásvizsgálat a Novoseven-alkalmazás mellett szól. Magyarországon évente 10–15 ilyen eset fordul elő.

4. Kumarintúladozás okozta fulmináns vérzés, különösen, ha a thrombosisveszély PCC-készítmények mellett különösen nagy kockázatú, például műbillentyűt viselő beteg [19].
5. Olyan különleges esetek, ahol a vérzés életveszélyes, elárastja a légzőfelületet (úgynevezett diffúz alveolaris haemorrhagia). Ilyenkor a tüdőbe juttatott Novoseven nem jut a keringésbe molekulásúlya miatt, és így nem is lehet szisztémás thrombogen hatása, ugyanakkor a diffúz tüdővérzést meg tudja állítani. Ez a diffúz alveolaris haemorrhagia, amely csontvelő-transzplantáció után, intenzív kemoterápia után és ANCA-pozitív vasculitises tüdővérzésben fordul elő. Debrecenben több mint 15 ilyen intrapulmonalis novosevenes vérzéscsillapítást végeztünk jó eredményekkel, valamennyi vérzés megszűnt, a betegek további sorsát alapbetegségük természete határozta meg [20–22].
6. Új típusú orális antikoagulánsok: néhány éven keresztül az új anti-Xa-gátlók okozta ritka, de nagyon súlyos vérzéses szövödmények esetén ajánlották Novoseven adását. Az eljárás ma már nagyban különbözik akár csak a leggyakrabban alkalmazott Xarelto vagy Pradaxa, vagy további hasonló készítmények esetében, attól függően, hogy a gyógyszer kiválasztása hogy történik, például szükség lehet-e hemodialízisre. A Xarelto eredeti alkalmazási leírásában még benne szerepelt a Novoseven antidotumként, de időközben megjelentek adatok a PCC hasznáról, illetve előállításra kerültek egészen speciális antidotum molekulák. Mégis a nemzetközi ajánlásokban a Novoseven megmaradt arra a lehetőségre, ha a művesekezelés, PCC, speciális molekulák sem elég hatékonyak.
7. Az ausztrál regiszter ajánlása nyomán a súlyos májelégtelenségben, eszméletlen állapotban lévő beteg vérzéscsillapítására előnyösebb a kis térfogatú Novoseven, mint a PCC vagy különösen nagy térfogatú plazma, mert ezek ebben az állapotban a nagy volumen miatt könnyen a nyúltagy beékelődését fokozhatják.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

## Irodalom

- [1] Hedner U. Recombinant activated factor VII: 30 years of research and innovation. *Blood Rev.* 2015; 29(S1): S4–S8.
- [2] Santagostino E, Escobar M, Ozelo M, et al. Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeds and for the prevention of surgery-related bleeding in congenital haemophilia with inhibitors. *Blood Rev.* 2015; 29(S1): S9–S18.
- [3] Lassinger CA, Singleton T, Kruse-Jarres R. How I use bypassing therapy for prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibitors. *Blood* 2015; 126: 153–159.
- [4] Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109: 546–551.
- [5] Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, et al. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost.* 2006; 95: 600–605.
- [6] Mathijssen NC, Masereeuw R, Holme PA, et al. Increased volume of distribution for recombinant activated factor VII and longer plasma-derived factor VII half-life may explain their long lasting prophylactic effect. *Thromb Res.* 2013; 132: 256–262.
- [7] Schut AM, Hyseni A, Adelmeijer J, et al. Sustained pro-haemostatic activity of rFVIIa in plasma and platelets in non-bleeding pigs may explain the efficacy of a once-daily prophylaxis in humans. *Thromb Haemost.* 2014; 112: 304–310.
- [8] Poon MC, Di Minno G, d'Orion R, et al. New insights into the treatment of Glanzmann thrombasthenia. *Transf Med Rev.* 2016; 30: 92–99.
- [9] Salaj P, Brabec P, Penka M, et al. Effect of rFVIIa dose and time to treatment on patients with haemophilia and inhibitors: analysis of HemoRec registry, data from the Czech Republic. *Haemophilia* 2009; 15: 752–759.
- [10] Salaj P, Ovesna P, Penka M, et al. Analyses of recombinant activated factor VII treatments from clinical practice for rapid bleeding and acute pain control in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2012, 18: e409–e411.
- [11] Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, et al. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 367–371.
- [12] Martinowitz U, Kenet G, Lubetski A, et al. Possible role of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in the control of hemorrhage associated with massive trauma. *Can J Anaesth.* 2002; 49: S15–S20.
- [13] MASAC Recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders. National Hemophilia Foundation, Oct 2013.
- [14] Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, 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: 489–500.
- [15] Ekelund K, Hanke G, Stensballe J, et al. Hemostatic resuscitation in postpartum hemorrhage – a supplement to surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015; 94: 680–692.
- [16] Anselmi A, Guinet P, Ruggieri VG, et al. Safety of recombinant factor VIIa in patients under extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016; 49: 78–84.
- [17] Chapman AJ, Blount AL, Davis AT, et al. Recombinant factor VIIa (NovoSeven RT) use in high risk cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40: 1314–1318.
- [18] Perel P, Roberts I, Shakur H, et al. Withdrawn: Haemostatic drugs for traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 13: CD007877.

- [19] Udvardy M, Telek B, Mezey G, et al. Successful control of massive coumarol-induced acute upper gastrointestinal bleeding and correction of prothrombin time by recombinant active factor VII (Eptacog-alpha, NovoSeven) in a patient with a prosthetic aortic valve and two malignancies (chronic lymphoid leukaemia and lung cancer). *Blood Coagul Fibr.* 2004; 15: 265–267.
- [20] Grochova M, Kalnasova B, Firment J, et al. Pulmonary administration of activated recombinant factor VII. *Bratisl Lek Listy.* 2011; 112: 29–33.
- [21] Udvardy M, Selmeczi A, Egyed M, et al. Toward optimised intrapulmonary and systemic hemostatic interventions in diffuse alveolar hemorrhage, a single center experience. *Blood* 2016; 126: 4686.
- [22] Yuan Q, Wu X, Du ZY, et al. Low-dose recombinant factor VIIa for reversing coagulopathy in patients with isolated traumatic brain injury. *J Crit Care* 2015; 30: 116–120.

(Udvardy Miklós dr.,  
*Debrecen*, Nagyerdei krt. 98., 4032  
 e-mail: udvardy.miklosdr@gmail.com)

# NOTA

## Új fejlesztés az egészségügyben dolgozók, tanulók részére!

### A magyar nyelvű szakirodalmi keresőszolgáltatás

#### Mi a NOTA?

Napivizit Orvosi Tudástár Alkalmazás

#### Mit tud a NOTA portál?

Megkönnyíti a magyar nyelvű szakirodalmi források keresését.

Eszköztől függetlenül, akár okostelefonról, a betegágy mellett állva is használható.

#### Miben kereshet a NOTA-val?

Az Akadémiai Kiadó folyóirataiban: Orvosi Hetilap, Magyar Sebészet, Mentálhigiéne és Pszichoszomatika.

Más kiadók magyar nyelvű szakfolyóirataiban: pl. *Lege Artis Medicinae*, *Hypertonia és Nephrologia*, *Ideggyógyászati Szemle*.

A hatályos szakmai irányelvekben.

Magyar nyelvű kérdésekre adott angol nyelvű találatokban, a PubMeden.

**nota.hu**

Amennyiben további információra lenne szüksége, keressen minket elérhetőségeinken:  
[journals@akademiai.hu](mailto:journals@akademiai.hu) / [hirdetes@akademiai.hu](mailto:hirdetes@akademiai.hu)

**Akadémiai Kiadó**  
 A Wolters Kluwer Csoport tagja

1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 21-35. / Telefon: (1) 464-8246  
[www.akademiai.hu](http://www.akademiai.hu) / [www.akademiai.com](http://www.akademiai.com)



AKADÉMIAI KIADÓ