

## LIJEČENJE REKOMBINANTNIM AKTIVIRANIM FAKTOROM VII PRI TRANSPLANTACIJI JETRE U DJECE

LJILJANA POPOVIĆ<sup>1</sup>, MARINA PEKLIĆ<sup>2</sup>

*Devetoro djece u dobi od 9 mjeseci do 14 godina s terminalnim oboljenjem jetre liječeno je rekombinantnim aktiviranim faktorom VII (rFVIIa) prije i/ili tijekom transplantacije jetre. Indikacije za transplantaciju jetre su bile bilijarna atrezija, koledokalna cista, kriptogena hepatalna ciroza, manjak alfa-1 antitripsina, PFIC tip I i sindrom Crigler-Najjar tip I (1-3). Procjena koagulacije je uključivala sve parametre koagulacije, kao i protrombinsko vrijeme (PV) od  $48,17 \pm 12,41$  % aktivnosti normalne plazme i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) od  $81,42 \pm 29,64$  sekunde. Rekombinantni aktivirani faktor VII bio je primijenjen u dozi od  $90 \mu\text{g/kg}$  tjelesne težine intravenskim putem. Jedna do dvije doze su bile primijenjene u 8 djece, tri doze samo u jednog djeteta (svaka dva sata). Petnaest minuta poslije primjene rFVIIa, PV i APTV su se značajno poboljšali (PV  $104,92 \pm 12,81$  % aktivnosti normalne plazme, APTV  $39,27 \pm 2,66$  sekunde;  $P < 0,05$ , Studentov t-test za ovisne uzorke). Kada se uobičajenom terapijom ne može korigirati poremećaj koagulacije u djece s terminalnim oboljenjem jetre, rFVIIa omogućuje brzu i uspješnu korekciju PV i APTV.*

Deskriptori: REKOMBINANTNI AKTIVIRANI FAKTOR VII (RFVIIA), TRANSPLANTACIJA JETRE, DJECA

### Uvod

Postupak transplantacije jetre povezan je s velikim rizikom krvarenja i poremećajem koagulacije koji najčešće nastaje zbog disfunkcije bolesne jetre (1-5). Gubitak aktivnih stanica parenhima jetre uzrokom je smanjene sinteze faktora koagulacije ovisnih o vitaminu K te proteinu C i S. Tijekom transplantacije jetre kirurško krvarenje je jedan od najvećih problema. Masivni gubitak krvi uzrokuje povećan morbiditet, mortalitet i uzrokom je produženog boravka djeteta u jedinici intenzivnog liječenja. Rekombinantni aktivirani faktor VII (rFVIIa) smo primijenili kada se krvarenje nije zaustavilo unatoč kirurškoj hemostazi, liječenju svježe smrznutom plazmom, krioprecipitatom, koncentratom trombocita i vitaminom K. Na žalost ova

terapija ima nekada ograničen i često kratkotrajni učinak, a dovodi i do opterećenja volumenom infundiranim krvnim pripravcima.

### Ispitanici i metode

Rekombinantni aktivirani faktor VII primijenili smo u 9 djece prije i/ili tijekom transplantacije jetre. Bolesnici su bili u dobi od 9 mjeseci do 14 godina, 5 dječaka i 4 djevojčice. Indikacije za transplantaciju su bile bilijarna atrezija, koledokalna cista, kriptogena hepatalna ciroza, manjak alfa-1 antitripsina, PFIC tip I i sindrom Crigler-Najjar tip I (1-3). Četiri bolesnika su operirana poslije neuspješne operacije po Kasaiu. Korišteno je 5 kadaveričnih transplantata, te 4 transplantata od živih davatelja (8 segmentalnih i 1 ortotopična transplantacija jetre). Bilo je indicirano nekoliko poslijeoperacijskih kirurških intervencija. Indikacije su bile različite - od krvarenja i opstruktivnog ileusa do stenoze biliodigestivne anastomoze.

Četvoro djece ocjenjeno je prema Child-Pugh klasifikaciji sa B, a 5 djece s ocjenom C stupnja težine oboljenja je-

tre. Child-Pugh klasifikacija određuje se sljedećim parametrima: encefalopatija, ascites, koncentracija albumina, vrijednost bilirubina, protrombinsko vrijeme, internacionalni normalizirajući omjer, primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis i eventualno neko drugo dodatno oboljenje. Prije ili tijekom kirurškog zahvata unatoč transfuzijama svježe smrznute plazme, krioprecipitata i koncentrata trombocita, nije bilo moguće korigirati poremećaj koagulacije. Stoga je jednokratno primijenjen rFVIIa "NovoSeven" (Novo Nordisk) u dozi od  $90 \mu\text{g/kg}$  tjelesne težine intravenskim putem.

Uporabu lijeka odobrilo je Povjerenstvo za lijekove Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Osnovni pokazatelji procjene funkcije koagulacije su bili protrombinsko vrijeme (PV) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV). PV je mjereno optičkom koagulometrijskom metodom, aparatom Ca 500, Date Behring. APTV je mjereno koagulometrijskom metodom (turbidimetrijskom metodom); BCT, Date Behringovim aparatom. Laboratorijski parametri mjereni su prije i 15 minuta poslije primjene rFVIIa.

<sup>1</sup> Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje

Klinika za dječje bolesti Zagreb

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Ljiljana Popović,  
Klinika za dječje bolesti Zagreb  
10000 Zagreb, Klaićeva 16

Tablica 1.

Vrijednosti protrombinskog vremena i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena prije i nakon liječenja rekombinantnim aktiviranim faktorom VII (rFVIIa)

Table 1

Values of prothrombin time and activated partial thromboplastin time before and after treatment with recombinant activated factor VII (rFVIIa)

	Prije rFVIIa Before rFVIIa X±SD	Nakon rFVIIa After rFVIIa X±SD
Protrombinsko vrijeme (%) Prothrombin time (%)	48,17±12,41	104,92±12,81*
Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (sek) Activated partial thromboplastin time (sec)	81,42±29,64	39,27±2,66*

\*P<0,05

Prije i poslije uporabe rFVIIa bolesnici nisu primili niti jedan transfuzijski pripravak u cilju korekcije poremećaja koagulacije. Parametri koagulacije bili su izmjereni u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Zavoda za hematologiju i koagulaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Statistička analiza je učinjena Studentovim t-testom za međusobno ovisne uzorke. Statistička značajnost određena je uz razinu značajnosti od 0,05.

## Rezultati

Rezultati su prikazani na tablici 1, te na slikama 1 i 2.

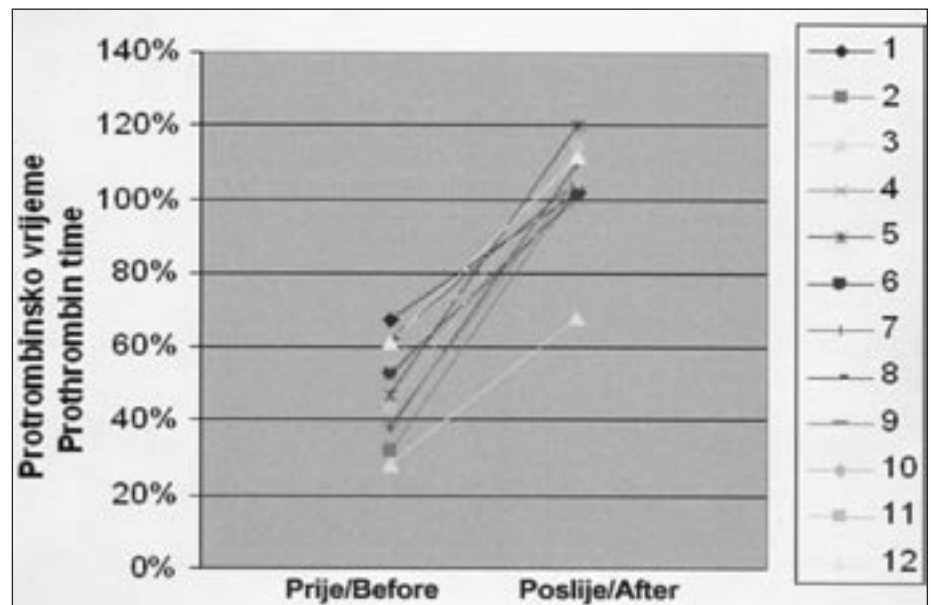
Petnaest minuta poslije primjene rFVIIa u dozi od 90µg/kg tjelesne težine intravenski, vrijednosti PV i APTV su se značajno poboljšale i vratile unutar normalnih vrijednosti.

## Rasprava

U djece s terminalnim oboljenjem jetre smanjen je broj aktivnih stanica, a time i njihova funkcija u sustavu koagulacije. U takvih bolesnika dolazi do izrazitog poremećaja sinteze faktora koagulacije koji ovise o vitaminu K (F II, VII, IX i X), te proteina C i S. U bolesnika s poremećajem funkcije jetre najčešća pojava je krvarenje u gastrointestinalnom traktu. Opasnost krvarenja u tih bolesnika postoji tijekom dijagnostičkih postupaka (biopsija jetre) kao i pri opera-

cijskim zahvatima (transplantacija jetre). Uobičajena prije, intra ili poslijeoperacijska korekcija uključuje primjenu krvnih pripravaka, što doprinosi volumnom opterećenju cirkulacije i može dovesti do pogoršanja portalne hipertonije u smislu krvarenja (6). Transplantacija jetre u djece je često jedini terapijski postupak liječenja pojedinih oboljenja jetre. Najčešći razlog transplantacije jetre je ciroza jetre zbog bezuspješnog kirurškog liječenja atrezije žučnih putova portoenterostomijom po Kasaiu.

Novi operacijski zahvat zahtjeva dodatno opterećenje u smislu nadoknade velikih gubitaka krvi tijekom operacije i problem povezan s masivnom transfuzijom krvi. Rekombinantni aktivirani faktor VII primijenili smo kada se krvarenje nije moglo zaustaviti kirurškom hemostazom, liječenjem sa svježe smrznutom plazmom u dozi od 10 mL/kg tjelesne težine i koncentratom trombocita u dozi od 1-2 jedinice na 10 kg tjelesne težine, uz korekciju metaboličke acidoze i održavanje tjelesne temperature. Liječenje je nastavljeno s jednokratnom primjenom rFVIIa u dozi od 90 µg/kg tjelesne težine intravenskim putem. Petnaest minuta nakon primjene lijeka izmjerene vrijednosti PV i APTV su se značajno poboljšale. U perioperacijskom razdoblju nije zabilježena niti jedna komplikacija u smislu tromboze. Ovo retrospektivno ispitivanje potvrđuje terapijski učinak rekombinantnog faktora VIIa u liječenju poremećaja koagulacije u djece s terminalnim oboljenjem jetre. Dosadašnji literaturni podatci u smislu potvrde terapijskog učinka rFVIIa ukazuju na potrebu velikih multicentričnih studija na temelju kojih će biti moguće i proširiti indikaciju za njegovu uporabu u anesteziološkoj praksi (7).

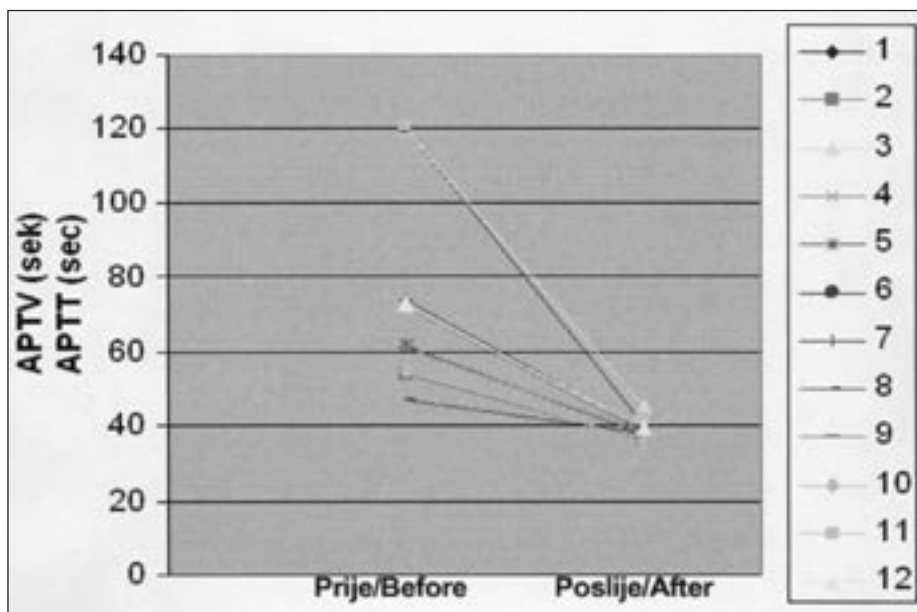


Slika 1.

Vrijednosti protrombinskog vremena prije i nakon liječenja rekombinantnim aktiviranim faktorom VII

Figure 1

Values of prothrombin time before and after treatment with recombinant activated factor VII



Slika 2.  
Vrijednosti aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) prije i nakon liječenja rekombinantnim aktiviranim faktorom VII

Figure 2  
Values of activated partial thromboplastin time (APTT) before and after treatment with recombinant activated factor VII

#### LITERATURA

1. Porte RJ, Knot EA, Bontempo FA. Hemostasis in liver transplantation. *Gastroenterology* 1989; 97: 488-501.

2. Shami VM, Caldwell SH, Hespenheide EE, Arsenau KO, Bickston SJ, Macik BG. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl* 2003; 9: 138-43.

3. Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtsen E, Reddy KR, Glazer S, Squiban P, Bech R, Hedner U, Schiff ER. Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1930-7.

4. Hendriks HG, Meijer K, De Wolf JT, Klomp-maker IJ, Porte RJ, De Kamp PJ, Hagens AJ, Melsen T, Slooff MJ, Van der MJ. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Transplantation* 2001; 71: 402-5.

5. Chuansumrit A, Treepongkaruna S, Phuapradit P. Combined fresh frozen plasma with recombinant factor VIIa in restoring hemostasis for invasive procedure in children with liver diseases. *Thromb Haemost* 2001; 85: 748-9.

6. Tobias JD, Groeper K, Berkenbosch JW. Preliminary experience with the use of recombinant factor VIIa to treat coagulation disturbances in pediatric patients. *South Med J* 2003; 96 (1): 12-6.

7. Murkin JM. A novel hemostatic agent: the potential role of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in anesthetic practice. *Can J Anaesth* 2002; 49 (10): 21-6.

#### Summary

#### TREATMENT WITH RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII IN PEDIATRIC LIVER TRANSPLANTATION

Lj. Popović, M. Peklić

Nine children ages ranged from 9 months to 14 years, with end-stage liver disease, were treated with recombinant activated factor VII (rFVIIa) before and/or during liver transplantation. Indications for liver transplantation were biliary atresia, choledochal cyst, cryptogenic hepatal cirrhosis, alfa-1 antitrypsin deficiency, PFIC type I and Syndroma Crigler-Najjar (1-3). Baseline coagulation function included all coagulation related parameters, as well as prothrombin time (PT) of  $48, 17 \pm 12, 41\%$  of the normal plasma activity and activated partial thromboplastin time (APTT) of  $81, 42 \pm 29, 64$  seconds. Recombinant activated factor VII was administrated intravenously in the dose of  $90 \mu\text{g}/\text{kg}$  body weight. One to two doses were used in 8 children, three doses only in one child (every 2 hours). Fifteen minutes after the administration of rFVIIa, PT and APTT became significantly better (PT  $104, 92 \pm 12, 81\%$  of the normal plasma activity, APTT  $39, 27 \pm 2, 66$  seconds;  $P < 0, 05$ , Students t-test for dependent samples). When conventional therapy fails to correct the aquired coagulopathy in children with end-stage liver disease, rFVIIa provides fast and successful correction of PT and APTT.

Descriptors: RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII (RFVIIA), LIVER TRANSPLANTATION, CHILDREN