

Uitkomstenonderzoek naar de toepassing van een behandelprotocol ten behoeve van eptacog alfa bij cardiochirurgie

M.E.G. Geurts ^{a*}, R. Postema ^b, H. Kieft ^c, A.J. Spanjersberg ^d en W. Hospes ^a

^a Afdeling klinische farmacie, Isala klinieken, Zwolle.

^b Masterstudent farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

^c Afdeling Intensive Care, Isala klinieken, Zwolle.

^d Afdeling Anesthesiologie, Isala klinieken, Zwolle.

* Correspondentie: m.e.g.geurts@isala.nl.

Kernpunten

- Het geprotocolleerd off-labelgebruik van eptacog alfa (Novoseven) tijdens en na cardiochirurgie is geëvalueerd.
- Gebruik van eptacog alfa tijdens en na cardiochirurgie gaat gepaard met een afname van het verbruik van bloedproducten.
- In de praktijk wordt het in samenwerking met de gebruikers opgestelde behandelprotocol slecht gevolgd.

Eptacog alfa (Novoseven) is geregistreerd voor de behandeling en de preventie van bloedingen die ontstaan tijdens operaties of invasieve ingrepen bij patiëntengroepen met pre-existente stollingsstoornissen [1]. Daarnaast wordt eptacog alfa, vooral in de cardiochirurgie, off-label gebruikt ter bestrijding van levensbedreigende bloedingen bij patiënten zonder pre-existente stollingsstoornissen [2-7]. In 2004 heeft de farmacotherapiecommissie van de Isala klinieken te Zwolle op basis van de in de literatuur gepubliceerde resultaten besloten eptacog alfa voor de off-label-behandeling van levensbedreigende bloedingen op te nemen in het formularium. Daarbij is door en voor de behandelaars een behandelprotocol opgesteld, met als laatste stap de toediening van eptacog alfa.

Aangezien eptacog alfa een duur geneesmiddel is, de bewijsvoering voornamelijk gebaseerd is op casereports en de daadwerkelijk toegevoegde waarde bij dit off-label-gebruik (ook in de Isala klinieken) nog steeds punt van discussie is [8-10], is besloten dit behandelprotocol te evalueren.

Methoden

In dit onderzoek is geanalyseerd in hoeverre het ontwikkelde behandelprotocol is gevolgd en welke effecten dit heeft. Hiervoor zijn van alle patiënten die van 2005 tot 2007 tijdens of na een cardiochirurgische ingreep eptacog alfa toegediend kregen, de medische status, operatieverslagen en laboratoriumuitslagen (± 24 uur rondom de gift eptacog alfa) opgevraagd.

* Ten tijde van het onderzoek was het gebruik van aprotinine nog toegestaan. In het huidige protocol is geen plaats meer voor aprotinine.

Abstract

Adherence to a guideline for utilization of eptacog alfa during cardiovascular surgery

Objective

Analysis of the off-label use of eptacog alfa in the management of life-threatening bleeding in patients undergoing cardiovascular surgery who are unresponsive to surgical haemostasis, physiologic optimisation, conventional medical therapy (tranexamic acid, aprotinin, protamine, prothrombin complex and/or desmopressin), transfusions of fresh frozen plasma (FFP) and/or platelets.

Methods

A retrospective chart review (January 2005-January 2007) of 81 patients (57 male, 24 female; mean age 65, range 30-88) receiving eptacog alfa for refractory bleeding during or after cardiovascular surgery in the Isala klinieken, Zwolle, the Netherlands. Demographic data, haemostatic effects, laboratory parameters and local guidelines were evaluated. Efficacy of treatment was expressed as the difference in use of blood products or blood loss in the 24 hours before and after eptacog alfa. Patients with multiple eptacog alfa gifts, re-operation and/or death within 24 hours after eptacog alfa administration were excluded (24).

Results

Protocol adherence was low; 8 patients were treated in accordance with all steps (four) from the guideline, 7 patients received eptacog alfa after only one step. For determination of efficacy 57 patients (39 male, 14 female; mean age 67, range 34-88) were analyzed. A median bolus dose of 78 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (range 10-270) eptacog alfa was administered. Its use resulted in a significant reduction of the substituted volume of blood products, expressed as units red blood cells ($n = 4$, $p < 0.0001$), FFP ($n = 6$, $p < 0.0001$) and platelet concentrate ($n = 1$, $p < 0.0001$).

Conclusions

Despite several limitations of our study, we conclude that the off-label use of eptacog alfa in controlling life-threatening hemorrhage during or after cardiovascular surgery results in a significant reduction in the use of blood products at our institution. The guideline adherence was poor and the guideline must be further evaluated and revised to promote adherence.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(5):74-78

Het behandelprotocol is in vier opeenvolgende stappen opgedeeld. Stap 1 bestaat uit het toedienen van tranexaminezuur (Cyklokapron) en/of aprotinine (Trasylol)*, bij stap 2 worden bloedproducten [erythrocyten, Fresh frozen plasma (FFP), trombocytconcentraat] toegediend. Stap 3 bestaat uit het toedienen van desmopressine

Tabel 1

Patiëntkarakteristieken per groep

Groep	n (%)	Man (%)	Gift op de IC (%)	Leeftijd (spreiding)	Dosering (mg) (spreiding)	Dosering (µg/kg) (spreiding)	Type ingreep [□]	Aantal her-operaties	Aantal dubbele giften	Aantal her-operaties en dubbele giften	Binnen 24 uur overleden
Totale populatie	81 (100)	57 (70)	35 (43)	65 (30-88)	6,03 (1,2-19,2)	82 (10-270)	0: 10 (12%) 1: 16 (20%) 2: 18 (22%) 3: 15 (19%) 4: 22 (27%)	13	8	2	4
0100 [◇]	7 (9)	4 (57)	5 (71)	56 (30-71)	6,9 (2,4-14,4)	96 (30-220)	0: 2 (29%) 1: 1 (14%) 2: 1 (14%) 4: 3 (43%)	1	2	1	1
0110 [◇]	5 (6)	3 (60)	3 (60)	58 (30-88)	4,8 (2,4-9,6)	63 (30-120)	0: 1 (20%) 1: 3 (60%) 2: 1 (20%)	0	3	0	1
0111 [◇]	2 (2)	2 (100)	0 (0)	47 (41-53)	9,6	175	3: 1 (50%) 4: 1 (50%)	1	0	0	0
1010 [◇]	1 (1)	1 (100)	0 (0)	47	4,8	68	1: 1 (100%)	0	0	0	0
1100 [◇]	20 (25)	13 (65)	9 (45)	65 (43-87)	6,4 (1,2-19,2)	90 (10-270)	1: 4 (20%) 2: 4 (20%) 3: 5 (25%) 4: 7 (35%)	1	1	0	1
1101 [◇]	1 (1)	1 (100)	0 (0)	69	4,8	65	1: 1 (100%)	0	0	0	0
1110 [◇]	37 (46)	28 (76)	16 (43)	68 (39-84)	6,0 (2,4-14,4)	77 (20-240)	0: 4 (11%) 1: 6 (16%) 2: 10 (27%) 3: 8 (22%) 4: 9 (24%)	9	2	0	1
1111 [◇]	8 (10)	5 (63)	2 (25)	68 (34-83)	5,3 (1,2-9,6)	79 (20-150)	0: 3 (38%) 2: 2 (25%) 3: 1 (13%) 4: 2 (25%)	1	0	1	0
Na correctie voor heroperaties, dubbele giften en overlijden											
Totale populatie	57 (100)	39 (68)	24 (42)	67 (34-88)	5,8 (1,2-19,2)	78 (10-270)	0: 5 (9%) 1: 12 (21%) 2: 15 (26%) 3: 12 (21%) 4: 13 (23%)				
0100 [◇]	3 (5)	2 (67)	2 (67)	64 (59-71)	8,8 (2,4-14,4)	118 (30-220)	1: 1 (33) 2: 1 (33) 4: 1 (33)				
0110 [◇]	2 (4)	1 (50)	1 (50)	82 (75-88)	4,8 (4,8)	66 (60-70)	1: 1 (50%) 2: 1 (50%)				

[□] 0: onbekend, 1: eenvoudig (coronaire bypassoperatie of enkele klep), 2: meervoudig (coronaire bypassoperatie plus klep, of twee kleppen), 3: complexe chirurgie (drie of meer typen), 4: aortachirurgie

[◇] Het protocol is ingedeeld in vier stappen. Stap 1: aprotinine en/of tranexaminezuur, stap 2: bloedproducten, stap 3: desmopressine, stap 4: protrombineconcentraat. Indien een stap is gevolgd is dit weergegeven met het cijfer 1, het niet volgen van een stap is weergegeven met 0. 0110 staat dus voor: geen aprotinine en/of tranexaminezuur, wel bloedproducten, wel desmopressine en geen protrombineconcentraat.

Tabel 1 (vervolg)

Patiëntkarakteristieken per groep

Groep	n (%)	Man (%)	Gift op de IC (%)	Leeftijd (spreiding)	Dosering (mg) (spreiding)	Dosering (µg/kg) (spreiding)	Type ingreep [□]	Aantal heroperaties	Aantal dubbele giften	Aantal heroperaties en dubbele giften	Binnen 24 uur overleden
0111 [◇]	1 (2)	1 (100)	0 (0)	41	9,6	175	1: 1 (100%)				
1010 [◇]	1 (2)	1 (100)	0 (0)	47	4,8	69	1: 1 (100%)				
1100 [◇]	17 (30)	10 (59)	9 (53)	66 (43-87)	5,6 (1,2-19,2)	77 (10-270)	1: 4 (24%) 2: 4 (24%) 3: 5 (29%) 4: 4 (24%)				
1101 [◇]	1 (2)	1 (100)	0 (0)	69	4,8	60	1: 1 (100%)				
1110 [◇]	26 (46)	19 (73)	10 (38)	69 (39-84)	5,5 (2,4-14,4)	70 (20-200)	0: 3 (12%) 1: 4 (15%) 2: 7 (27%) 3: 5 (19%) 4: 7 (27%)				
1111 [◇]	6 (11)	4 (67)	2 (33)	69 (34-83)	6 (4,8-9,6)	89 (60-150)	0: 2 (33%) 2: 2 (33%) 3: 1 (17%) 4: 1 (17%)				

(Minrin) en stap 4 bestaat uit de toediening van protrombine-complex (Cofact). Pas nadat al deze stappen zijn doorlopen en chirurgisch ingrijpen niet mogelijk geacht wordt, mag eptacog alfa toegediend worden. Na de gift eptacog alfa wordt het protocol als

doorlopen beschouwd; deze gift eptacog alfa is als ijkpunt van de 24-uursperiode aangehouden. Per patiënt is vastgesteld welke stappen uit het behandelprotocol zijn doorlopen en welk effect dit heeft gehad.

Tabel 2

Bloedproductenverbruik in de 24 uur voor en na het doorlopen van het behandelprotocol

	n	Totale populatie			Fresh frozen plasma			Trombocytenconcentraat			Totaal bloedproducten		
		Erythrocyten voor	na	Z-waarde (significant)	voor	na	Z-waarde (significant)	voor	na	Z-waarde (significant)	voor	na	Z-waarde (significant)
Totaal	81	6	2	-5,863 (0,000)	8	2	-6,476 (0,000)	1	1	-3,935 (0,000)	16	4	-6,622 (0,000)
Na correctie voor heroperaties, dubbele giften en overlijden													
Totaal	57	6	2	-5,281 (0,000)	7	1	-5,977 (0,000)	1	0	-4,107 (0,000)	14	6	-6,035 (0,000)
0100 [□]	3	4	2	-1,342 (0,180)	8	2	-1,414 (0,157)	1	1	-1,000 (0,317)	13	7	-1,342 (0,180)
0110 [□]	2	7,5	1,5	-1,342 (0,180)	10	0	-1,342 (0,180)	1,5	0,5	-1,000 (0,317)	19	2	-1,342 (0,180)
0111 [□]	1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
1010 [□]	1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
1100 [□]	17	6	2	-3,186 (0,001)	4	2	-3,234 (0,001)	2	0	-2,757 (0,006)	12	4	-3,340 (0,001)
1101 [□]	1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
1110 [□]	26	6	1,5	-3,124 (0,002)	7,5	1	-4,006 (0,000)	1	1	-2,493 (0,013)	15,5	1,5	-4,041 (0,000)
1111 [□]	6	5	0,5	-1,992 (0,046)	7	2	-2,214 (0,027)	1	0	-1,890 (0,059)	12	4,5	-2,201 (0,028)

n.a.: niet aanwezig

[□] Het protocol is ingedeeld in vier stappen. Stap 1: aprotinine en/of tranexaminezuur, stap 2: bloedproducten, stap 3: desmopressine, stap 4 protrombineconcentraat. Indien een stap is gevolgd is dit weergegeven met het cijfer 1, het niet volgen van een stap is weergegeven met 0. 0110 staat dus voor: geen aprotinine en/of tranexaminezuur, wel bloedproducten, wel desmopressine en geen protrombineconcentraat.

Vervolgens is specifiek gekeken naar de effectiviteit van het behandelprotocol met betrekking tot het stoppen van de bloeding. Deze effectiviteit is uitgedrukt als het verschil in het bloedproductenverbruik (OK en IC) en/of bloedverlies (IC) in de 24 uur voor en na de toediening van eptacog alfa. Voor deze analyses werden patiënten geëxcludeerd indien in de 24 uur na de gift nogmaals geprobeerd is de bloeding te couperen door middel van een heroperatie dan wel een nieuwe gift eptacog alfa, of indien de patiënt binnen 24 uur na de gift overleed. Gezien het feit dat bij deze patiënten de bloeding nogmaals gecoupeerd is in plaats van toediening van meer bloedproducten, zal voor deze groep het aantal bloedproducten na de initiële gift eptacog alfa lager zijn en dus het verschil voor/na groter. Hierdoor zou dit (foutief) als een effectieve gift gezien kunnen worden.

De analyses zijn uitgevoerd met behulp van SPSS 15.0.

Resultaten

Patiëntenpopulatie en protocollair gebruik

In de onderzoeksperiode is aan 81 patiënten eptacog alfa toegediend tijdens of na een cardiochirurgische ingreep. Bij 8 patiënten (10%) is het volledige protocol gevolgd, bij 7 patiënten (9%) is één stap uit het protocol gevolgd (toediening van bloedproducten). De splitsing

n	Alleen IC Bloedverlies		Z-waarde (significant)
	voor	na	
35	2000	995	-3,882 (0,000)
24	2055	1060	-3,400 (0,001)
2	1912,5	3135	-1,342 (0,180)
1	n.a.	n.a.	n.a.
0	n.a.	n.a.	n.a.
0	n.a.	n.a.	n.a.
9	1800	890	-2,666 (0,008)
0	n.a.	n.a.	n.a.
10	2187,50	1080	-2,701 (0,007)
2	1842,50	1035	-1,342 (0,180)

in het naleven van het behandelprotocol levert acht verschillende subgroepen op. In tabel 1 is een aantal patiëntkarakteristieken weergegeven van de totale groep en de verschillende subgroepen. Tevens zijn dezelfde gegevens weergegeven voor de (sub)groepen na correctie voor dubbele giften, heroperaties en overlijden binnen 24 uur.

Kijkend naar de navolging per stap blijkt dat 83% van de patiënten tranexaminezuur en/of aprotinine toegediend kreeg, 99% van de patiënten kreeg bloedproducten toegediend, desmopressine is aan 65% van de patiënten toegediend en 14% van de patiënten kreeg protrombinecomplex toegediend. Van de 81 patiënten is bij 23 patiënten binnen 24 uur na het doorlopen van het protocol een heroperatie uitgevoerd en/of nogmaals een gift eptacog alfa toegediend; bij 2 patiënten zowel een heroperatie als nogmaals een gift eptacog alfa, bij 13 patiënten is alleen een heroperatie uitgevoerd en bij 8 patiënten is nogmaals eptacog alfa toegediend. 4 patiënten zijn binnen 24 uur na het doorlopen van het protocol overleden.

De gemiddelde dosering eptacog alfa van 82 µg/kg (10-270 µg/kg) ligt onder de dosering die is opgegeven in het protocol (90 µg/kg).

Effectiviteit

Over het geheel genomen was een significante afname te zien in zowel het totale verbruik van bloedproducten als in eenheden erythrocyten, FFP en trombocytenconcentraat en voor de IC-groep ook in het bloedverlies (tabel 2). Bij uitsplitsing van de totale populatie blijft dit significante verschil alleen overeind bij de grotere subgroepen ($n > 6$).

Het mediane verschil over alles bedraagt 10 eenheden bloedproducten; uitgesplitst naar bloedproduct bedraagt het mediane verschil 1 eenheid trombocytenconcentraat, 4 eenheden FFP en 4 eenheden erythrocyten. De mediane afname in het bloedverlies op de IC is 780 ml. Na correctie voor heroperaties, dubbele giften en overlijden bedraagt het mediane bloedverlies op de IC 950 ml, de mediane afname in totale eenheden bloedproducten, FFP, erythrocyten en trombocytenconcentraat blijft gelijk.

Gezien de diversiteit in de groepen, het aantal verschillende typen ingrepen, de afwijkende doseringen en het vaak lage aantal patiënten per groep is een onderlinge vergelijking van de groepen niet mogelijk.

Beschouwing

Het doorlopen van het behandelprotocol leidde tot een significante afname in het gebruik van alle bloedproducten. Bij slechts acht patiënten werd het volledige behandelprotocol (vier stappen) doorlopen. Opvallend is dat protrombinecomplex bij slechts 11 patiënten (14%) was toegediend voorafgaand aan de gift eptacog alfa. Algemeen kan gesteld worden dat het protocol slecht gevolgd wordt.

Navraag bij de anesthesiologen leverde op dat zij het protocol als te rigide beschouwen. Zo wordt de toediening van desmopressine overgeslagen bij patiënten met hemodynamische complicaties. Dit kan een verklaring zijn voor het feit dat desmopressine slechts aan 53 van de 81 patiënten is toegediend. De toediening van protrombine-complex wordt vaak overgeslagen omdat dit als ineffectief wordt gezien. Er zijn dan al meerdere eenheden FFP gegeven, zonder het beoogde effect. FFP bevat ook stollingsfactoren en nogmaals een concentraat geven met deels dezelfde (niet-actieve) stollingsfactoren kost tijd, zonder dat een effect is te verwachten. De plaats van protrombinecomplex in het protocol – maar zeker ook het gebruik hiervan – zal ter discussie gesteld moeten worden, mede gezien het feit dat slechts 11 van de 81 patiënten protrombinecomplex kregen toegediend. Het feit dat niet alle patiënten tranexaminezuur en/of aprotinine kregen toegediend, is te wijten aan een onnauwkeurige registratie van deze toediening. Het gebruik van tranexaminezuur en de plaats van dit product in het behandelprotocol staan niet ter discussie.

Het stapsgewijze behandelprotocol zal moeten worden omgezet in een behandelprotocol dat rekening houdt met type behandeling, stollingsparameters en *point of care tests*. Hierbij moeten ook nieuwe ontwikkelingen meegenomen worden, zoals het weer beschikbaar zijn van fibrinogeen (Haemocomplettan P).

Conclusie

Geconcludeerd kan worden dat het gebruik van het behandelprotocol ten behoeve van eptacog alfa tijdens of na een cardiochirurgische ingreep zowel een afname van het aantal gebruikte bloedproducten als een afname van het bloedverlies tot gevolg heeft. Het in

de Isala klinieken opgestelde protocol voor het gebruik van eptacog alfa wordt regelmatig niet volledig gevolgd. Het behandelprotocol wordt als te rigide beschouwd en revisie is noodzakelijk.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van M.E.G. Geurts.

LITERATUUR

- 1 Novoseven samenvatting van de productkenmerken. 2 oktober 2007. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Novoseven/emea-combined-h74nl.pdf>.
- 2 Warren O, Mandal K, Hadjianastassiou V, et al. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2007;83:707-14.
- 3 Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007;356:2301-11.
- 4 Mallarkey G, Brighton T, Thomson A, et al. An evaluation of eptacog alfa in nonhaemophiliac conditions. *Drugs* 2008;68:1665-89.
- 5 Duchesne JC, Mathew KA, Marr AB, et al. Current evidence based guidelines for factor VIIa use in trauma: the good, the bad, and the ugly. *Am Surg* 2008;74:1159-65.
- 6 Dunkley S, Phillips L, McCall P, et al. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: experience from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. *Ann Thorac Surg* 2008;85:836-44.
- 7 Karkouti K, Beattie WS, Arellano R, et al. Comprehensive Canadian review of the off-label use of recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *Circulation* 2008;118:331-8.
- 8 Hardy JF, Belisle S, van der Linden P. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII to control bleeding in nonhemophiliac patients: a review of 17 randomized controlled trials. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1038-48.
- 9 Al-Ruzzeh S, Ibrahim K, Navia JL. Con: The role of recombinant factor VIIa in the control of bleeding after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:783-5.
- 10 Karkouti K, Beattie WS. Pro: The role of recombinant factor VIIa in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:779-82.