

Case Report

Effectiveness of Recombinant Activated Factor VII (rFVII a) for Controlling Intractable Postpartum Bleeding: Report of Two Cases and Literature Review

Mayuree Jirapinyo MD*, Jittima Manonai MD*,
Yongyoth Herabutya MD*, Suporn Chuncharunee MD**

* Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

** Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Background: Recombinant activated factor VII is used for the treatment in patients with inherited or acquired hemophilia with inhibitors and congenital factor VII deficiencies.

Objective: Using recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage.

Material and Method: Two cases of women who had postpartum hemorrhage and were treated with recombinant activated factor VII after all conventional treatment failed.

Results: The intractable hemorrhage stopped after treatment with recombinant activated factor VII

Conclusion: The present report showed that massive postpartum hemorrhage that failed to all procedures was controlled successfully by recombinant activated factor VII

Keywords: Intractable postpartum hemorrhage, Recombinant activated factor VII, rFVIIa

J Med Assoc Thai 2007; 90 (5): 977-81

Full text. e-Journal: <http://www.medassocthai.org/journal>

Recombinant activated factor VII (rFVIIa, Novo Seven, Novo Nordisk A/S, Denmark) is currently used for the treatment in patients with inherited or acquired hemophilia with inhibitors and in patients with congenital factor VII deficiencies or Glanzmann's thrombasthenia with anti-GpIIb/IIIa antibodies⁽¹⁻⁴⁾, chronic liver disease⁽⁵⁻⁷⁾. Emerging clinical evidence suggests that there may be a wider role for rFVIIa in the treatment of hemorrhage associated with traumatic injury^(8,9) and severe bleeding associated with critical surgery even in Obstetrics and Gynecologic practice⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

Uterine atony is the most common cause of primary postpartum hemorrhage and is the leading cause of pregnancy-related death after childbirth. Simple uterine massage as well as using uterotonics are commonly practiced to control the bleeding, including various surgical solutions are sought to stop

the bleeding. Frequently, after all surgical procedures are applied to control the bleeding, they fail to stop the bleeding and result in fatality of the nearly mother.

Herein, the authors report two cases of massive postpartum bleeding that failed all procedures to control the bleeding. Then rFVIIa was finally used with dramatic results. The bleeding stopped. Both cases were saved and could be discharged from the hospital.

Case Report

Case I: A 44 year old Thai woman of G₂P₁ with gestational age of 26 weeks was referred to Ramathibodi Hospital due to uncontrolled bleeding after exploratory laparotomy. She was diagnosed with abdominal pregnancy with multiple anomalies of the fetus. The pregnancy was terminated at the previous hospital with exploratory laparotomy and fetus removed. The placental site was at the right lateral abdominal wall. After removal of the fetus, there was continued bleeding in the abdomen that resulted in massive blood loss and uncontrolled bleeding due to partial separated placenta. Four units of packed red blood cells, four units of whole blood, and five units of

Correspondence to : Jirapinyo M, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University Rama VI Rd, Bangkok 10400, Thailand. Phone: 0-2201-2165, Fax: 0-2201-1416, E-mail: ramjy@mahidol.ac.th

fresh frozen plasma were given, and pelvic packing with abdominal closure was done. Then she was referred to Ramathibodi Hospital. She was found to be anemic with distended abdomen and blood oozing from incision site. The laboratory results were as follows (normal range): hemoglobin 5.6 g/dl (11.6-16.5), hematocrit 17% (34-47), platelet count 91×10^3 cells/mm³ ($150-400 \times 10^3), partial thromboplastin time 53.2 seconds (22-31), prothrombin time 25 seconds (10-13), thrombin time 8.8 seconds (7.5-10.5), international normalized ratio 2.07. Blood transfusion with packed red blood cells, fresh frozen plasma, platelet concentration, and cryoprecipitate was given. Emergency re-explored laparotomy was done. Despite persisting profuse bleeding, the authors could not identify the bleeding points. Cardiac arrest was imminent. Blood oozing continued from the raw surface. In an attempt to stop the bleeding, recombinant factor VIIa in a dose of 100 µg/kg was administered as a bolus. Within 15 minutes, blood oozing ceased and placenta removed, major bleeding points were ligated. Repeated coagulation tests were normal at the end of the operation. Total blood loss from the two operations was 4,000 and 13,000 cc., respectively. Total blood transfusion with 42 units of packed red blood cells, 36 units of fresh frozen plasma, 20 units of platelet concentration, and 30 units of cryoprecipitate were given. She recovered with no other adverse events and no further blood product support was required. She was discharged from the hospital 10 days later.$

Case II: A 36-year old Thai woman of G₂P₁ with gestational age of 38 weeks. She came in the hospital due to labor pain. She developed eclampsia in the second stage of labor and the fetus was in distress. After the patient's resuscitation, all her laboratory results (including platelet count, coagulogram, and liver function test) were normal. An emergency caesarean section was done. In the operating room, the female newborn was saved with a body weight of 3,650 g. After the operation, she was observed in the intensive care unit and developed hemorrhagic shock due to uterine atony with blood loss of 2,500 ml. Intravenous Sulprostone (Nalador®) 500 µg and five tablets (1000 µg) of Misoprostol (Cytotec®) per rectum were given, as well as resuscitation with blood component. The laboratory results were as follows (normal range): hemoglobin 6.06 g/dl (11.6-16.5), hematocrit 17.4% (34-47), platelet count 17.7×10^3 cells/mm³ ($150-400 \times 10^3), partial thromboplastin time > 200 seconds (22-31), prothrombin time 62.6 seconds (10-13), thrombin time 41.9 (7.5-10.5), international normalized ratio 5.05.$

Bleeding was still profuse, emergency re-explore laparotomy revealed a large atonic uterus. Despite bimanual compression, intravenous oxytocin infusion as well as 500 µg Sulprostone (Nalador®) was injected into the myometrium, the uterus remained atonic with profuse vaginal bleeding. Packed red blood cells, platelet concentration, fresh frozen plasma, and cryoprecipitate were infused continuously. During the operation, the patient went into cardiac arrest. Resuscitation was successful. Subtotal hysterectomy was done. After the hysterectomy, blood oozing continued from all stumps and raw surface despite pressured packing. Later, she developed pulmonary edema and renal insufficiency, no urine output even after intravenous injection of 120 mg of furosemide. In total, the patient received 22 units of packed red blood cells, 15 units of fresh frozen plasma, 40 units of cryoprecipitate, 12 units of platelet concentrated. The laboratory results showed partial thromboplastin time 126 seconds (24-32), prothrombin time 23.1 seconds (12-14.5), thrombin time 22.8 seconds (5-10), international normalized ratio 1.92. Because all attempts to control the life threatening bleeding had failed, an intravenous bolus injection of 100 µg/kg. rFVIIa was given as a last attempt to control the bleeding. Bleeding ceased within 15 minutes. Estimated blood loss was 8,000 ml. There was no further hemorrhagic episode, and no further blood transfusion was required. Her clinical condition improved uneventfully and she was discharged in good clinical condition 9 days after delivery. No adverse effects from rFVIIa were noted.

Discussion

Experience of using recombinant activated factor VII for controlling life-threatening bleeding in Thailand were reported in patients with acute bleeding in hemophiliacs, Glanzmann's thrombasthenia, liver failure, cardiac surgery, neurosurgery, and in Dengue hemorrhagic fever^(3,4,7,15-21). Most of these cases were successfully treated with rFVIIa. Herein, the authors reported two cases that are the first report of using rFVIIa for controlling massive postpartum hemorrhage in Thailand.

Massive obstetric bleeding may lead to the fatal outcome in about 10% of cases. The World Health Organization estimated 585,000 maternal deaths yearly worldwide, of which 25% were due to severe bleeding⁽²²⁾. The bleeding is treated according to the underlying cause, concomitant with rapid transfusion of blood, and coagulation factors. The bleeding is usually controlled by surgical means as uterine arteries ligation, ovarian arteries ligation, internal iliac arteries ligation,

tion, B-lynch suture, hysterectomy, or intra-arterial embolization. However, there were still some cases who fail all these attempts and results in sudden fatality of the new mothers.

Recently there were more reports of using rFVIIa in obstetric hemorrhage⁽¹⁰⁻¹³⁾. Most cases used rFVIIa after all procedures failed to control bleeding. Thus, rFVIIa may be an adjunctive therapy for control massive hemorrhage. Circulating FVIIa is active after it binds to tissue factor, which is exposed at sites of vessel injury. This complex initiates coagulation on activated platelets surfaces adhering to the site of injury and resulting in the formation of localizing fibrin clot. With a tight fibrin structure, it makes it resistant to premature lysis^(23,24).

After more than one year of follow-up, the presented two cases showed no thromboembolic complication and are still in good condition. The authors recommend that administration of rFVIIa be indicated only after all routine procedures in controlling massive hemorrhage failed. It results in quick arrest of bleeding and may be life saving. However, due to high cost, it should be really the last attempt after all conventional procedures have been applied.

The authors' experience confirmed the previous report of using rFVIIa in severe and uncontrolled obstetric bleeding, rFVIIa should be a drug of choice in this condition.

References

1. Negrier C, Hay CR. The treatment of bleeding in hemophilic patients with inhibitors with recombinant factor VII a. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:407-12.
2. Hedner U. Recombinant factor VII a (Novo Seven) as a hemostatic agent. *Semin Hematol* 2001; 38 (Suppl 12): 43-7.
3. Chuansumrit A, Isarangkura P, Angchaisuksiri P, Sriudomporn N, Tanpowpong K, Hathirat P, et al. Controlling acute bleeding episodes with recombinant factor VIIa in haemophiliacs with inhibitor: continuous infusion and bolus injection. *Haemophilia* 2000; 6: 61-5.
4. Chuansumrit A, Suwannuraks M, Sri-Udomporn N, Pongtanakul B, Worapongpaiboon S. Recombinant activated factor VII combined with local measures in preventing bleeding from invasive dental procedures in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 187-90.
5. Bernstein DE, Jeffer L, Erhardtsen E, Reddy KR, Glazer S, Squiban P, et al. Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: A preliminary study. *Gastroenterol* 1997; 113: 1930-7.
6. Kalicinski P, Kaminski A, Drewniak T, Ismail H, Szymczak M, Markiewicz M, et al. Quick correction of hemostasis in two patients with fulminant liver failure undergoing liver transplantation by recombinant activated factor VII. *Transplantation Proceedings* 1999; 31: 378-9.
7. Chuansumrit A, Chantarojanasiri T, Isarangkura P, Teerarattul S, Hongeng S, Hathirat P. Recombinant activated factor VII in children with acute bleeding resulting from liver failure and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: S101-S105.
8. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001; 51: 431-8.
9. O'Neill PA, Bluth M, Gloster ES, Wali D, Priovolos S, DiMaio TM, et al. Successful use of rFVIIa for trauma-associated hemorrhage in a patient without pre-existing coagulopathy. *J Trauma Inj Infect Care* 2002; 52: 400-5.
10. Segal S, Shemesh IY, Blumenthal R, Yoffe B, Laufer N, Ezra Y, et al. Treatment of obstetric hemorrhage with recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 266-7.
11. Shamsi TS, Hossain N, Soomro N, Hasan JA, Noorani M, Kazi S, et al. Use of recombinant factor VIIa for massive postpartum haemorrhage: case series and review of literature. *J Pak Med Assoc* 2005; 55: 512-5.
12. Tanchev S, Platikanov V, Karadimov D. Administration of recombinant factor VIIa for the management of massive bleeding due to uterine atonia in the post-placental period. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 402-3.
13. Bouwmeester F, Jonkhoff A, Verheijen R, Van Geijin H. Successful treatment of life threatening post partum hemorrhage with recombinant activated factor VII. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1174-6.
14. Danilos J, Goral A, Paluszkievicz P, Przesmycki K, Kotarski J. Successful treatment with recombinant factor VIIa for intractable bleeding at pelvic surgery. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1172-3.
15. Chuansumrit A, Treepongkaruna S, Phuapradit P. Combined fresh frozen plasma with recombinant factor VIIa in restoring hemostasis for invasive procedures in children with liver diseases. *Thromb Haemost* 2001; 85: 748-9.

16. Kositchaiwat C, Chuansumrit A. Experiences with recombinant factor VIIa for the prevention of bleeding in patients with chronic liver disease undergoing percutaneous liver biopsies and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Thromb Haemost* 2001; 86: 1125-6.
17. Chuansumrit A, Nuntnarumit P, Okascharoen C, Teeraratkul S, Suwansingh S, Supapannachart S. The use of recombinant activated factor VII to control bleeding in a preterm infant undergoing exploratory laparotomy. *Pediatrics* 2002; 107: 169-71.
18. Chuansumrit A, Wanitkun S, Attanawanich S, Boonkasem S, Limsuwan A, Phophichitra C, et al. The use of recombinant activated factor VII in controlling bleeding in pediatric patients after cardiac surgery. *Rama Med J* 2003; 26: 19-23.
19. Atthapaisalsarudee S, Nuntnarumit P, Chanvitayanuchit T, Srimuninnimit V, Suntornthiti P, Laothamatas J, et al. Efficacy of recombinant activated factor VII in controlling bleeding in a neonate undergoing craniotomy. *Rama Med J* 2004; 27: 21-5.
20. Chuansumrit A, Tangnaratchakit K, Lektakul Y, Pongthanapisith V, Nimjaroenniyom N, Thanarattanakorn P, et al. The use of recombinant activated factor VII for controlling life-threatening bleeding in dengue shock syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15: 335-42.
21. Chuansumrit A, Wangruangsattid S, Lektrakul Y, Chua MN, Capeding MRZ, Bech OM, et al. Control of bleeding in children with dengue hemorrhagic fever using recombinant activated factor VII: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 549-55.
22. Revised 1990 estimates of maternal mortality: A new approach by WHO and UNICEF. Geneva: World Health Organization, 1996.
23. Hedner U, Erhardsten E. Potential role for rFVIIa in transfusion medicine. *Transfusion* 2002; 42: 114-24.
24. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol* 1997; 99: 542-7.

ประสิทธิภาพของการใช้ rFVIIa ในการควบคุมภาวะเลือดออกไม่หยุดในผู้ป่วยหลังคลอด: รายงานผู้ป่วย 2 ราย

มยุรี จิรภิญโญ, จิตติมา มโนชัย, ยงยุทธ เहरาปัตย์, สุกร จันทจารย์

ภูมิหลัง: ยา Recombinant activated factor VII (rFVIIa) นั้นส่วนใหญ่นำมาใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกเนื่องจากโรค hemophilia หรือ โรคเลือดออกที่ขาด Factor VII มาแต่กำเนิด

วัตถุประสงค์: ศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ rFVIIa ในการควบคุมเลือดออกไม่หยุดในผู้ป่วยหลังคลอด

วัสดุและวิธีการ: รายงานผู้ป่วยหลังคลอด 2 ราย ที่มีภาวะเลือดออกไม่หยุดหลังจากให้การรักษาโดยวิธีการห้ามเลือด โดยวิธีมาตรฐานทั่วไป จึงได้ให้ rFVIIa เป็นวิธีการสุดท้าย

ผลการศึกษา: ภาวะเลือดออกไม่หยุดดีขึ้นและเลือดหยุดทันทีที่ได้ยา rFVIIa ทั้ง 2 ราย

คณะผู้รายงานได้รายงานผู้ป่วย 2 ราย ที่มีภาวะเลือดออกไม่หยุดที่ได้รับการรักษาด้วย rFVIIa จึงสามารถควบคุมภาวะเลือดออกได้ ผู้ป่วยรายแรกมีภาวะตั้งครรภ์นอกมดลูกภายในช่องท้อง และทารกมีความพิการหลังการผ่าตัดช่องท้องเพื่อนำทารกที่มีความพิการและเสียชีวิตออกมา พบว่ามีภาวะเลือดออกตลอดเวลาจากภาวะรกลอกตัวบางส่วน ระหว่างผ่าตัด ได้ให้เม็ดเลือดแดงและส่วนประกอบของน้ำเลือดต่าง ๆ และกดด้วยผ้าซับเลือดคาไว้ในช่องท้องพร้อมกับปิดหน้าท้อง และได้ส่งต่อผู้ป่วยมายังโรงพยาบาลรามาริบัติเพื่อรับการรักษา พบว่าผู้ป่วยยังคงมีเลือดออกในช่องท้องตลอดเวลา และมีความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด จึงได้ให้เลือดและสารทดแทนเลือดพร้อมกับการผ่าตัดเปิดช่องท้องใหม่อีกครั้ง พบว่ามีเลือดออกภายในช่องท้องจากแผลผ่าตัดตลอดเวลา ไม่สามารถห้ามเลือดได้ จึงได้ให้ rFVIIa ปริมาณ 100 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ทำให้เลือดหยุดไหล จึงสามารถเลาะรกที่ติดอยู่ข้างผนังท้องและลำไส้ได้ โดยเลือดหยุดไหลและผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้อย่างปลอดภัย สำหรับผู้ป่วยรายที่สองเป็นผู้ป่วยหลังคลอดและมีภาวะชัก เลือดออกจากครรภ์เป็นพิษ หลังการผ่าตัดคลอดทางหน้าผู้ป่วยมีภาวะเสียเลือดมากจากมดลูกไม่หดตัวและมีภาวะเลือดไม่แข็งตัว ได้ให้ยาช่วยการหดตัวของมดลูก, เลือด และสารทดแทนเลือด และได้ทำการเปิดหน้าท้องอีกครั้งเพื่อผ่าตัดมดลูก พบว่าไม่สามารถห้ามเลือดได้ ยังมีภาวะเลือดออกตลอดเวลา ผู้ป่วยมีภาวะน้ำท่วมปอด และปัสสาวะไม่ออก แม้จะให้ยาขับปัสสาวะ จึงได้ให้ rFVIIa ซึ่งมีผลให้เลือดหยุดไหลทันทีที่ผู้ป่วยได้กลับบ้านอย่างปลอดภัย rFVIIa มีบทบาทและมีประสิทธิภาพในการควบคุมภาวะเลือดออกไม่หยุดในผู้ป่วยหลังคลอด แต่ควรใช้วิธีพื้นฐานในการห้ามเลือดที่เคยปฏิบัติมาก่อน ทั้งการให้ยาให้มดลูกแข็งตัว, การผูกหลอดเลือดใหญ่, การผ่าตัดเย็บ B-lymph ที่มดลูก, การผ่าตัดมดลูก หรือ การให้สารทำให้หลอดเลือดแดงเลี้ยงมดลูกอุดตัน ในรายที่ประสบความล้มเหลวในการรักษา ด้วยวิธีดังกล่าวข้างต้นและผู้ป่วยเข้าสู่ขั้นวิกฤต การใช้ rFVIIa สามารถเป็นทางเลือกหนึ่งที่จะช่วยชีวิตของผู้ป่วยได้ โดยเฉพาะในทางสูติศาสตร์ ซึ่งภาวะการตกเลือดในหญิงตั้งครรภ์ เป็นสาเหตุการตายของมารดาจากการตั้งครรภ์เป็นอันดับหนึ่ง แต่ควรระมัดระวังในการใช้ เนื่องจากเป็นยาค่อนข้างแพงและประสบการณ์ในการใช้ยาในทางสูติศาสตร์-นรีเวชยังมีไม่มาก แต่จากรายงานต่าง ๆ รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รายงานนี้ ไม่พบผลข้างเคียงที่ร้ายแรงใด ๆ

สรุป: รายงานนี้แสดงว่า ภาวะเลือดออกไม่หยุดหลังคลอดที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยวิธีมาตรฐานทั่วไปตอบสนองดีต่อยา rFVIIa
