

Schwere Blutungskomplikation: Novo Seven® als Therapieoption

Gerinnungskaskade lokal ablaufen lassen

Kaum eine Situation auf der Intensivstation birgt so viel Dramatik in sich wie der Patient mit einer unstillbaren Blutung. Der hämostaseologische Notfall betrifft sowohl den chirurgischen und traumatischen als auch den "rein internistischen" Patienten. Bei einem von Novo Nordisk unterstützten Begleitsymposium im Rahmen der 33. Jahrestagung für Internistische Intensivmedizin in Halle am 22.6. berichteten die Referenten unter dem Vorsitz von Dr. H.H. Wolf aus Halle über ihre Erfahrungen mit dem Einsatz von rekombinantem Gerinnungsfaktor VII a (NovoSeven®) als Therapiemöglichkeit für den hämostaseologischen Notfall.

Prof. Dr. G. Vogel aus Erfurt führte aus, warum es pathophysiologisch Sinn macht, einem Patienten mit einer schweren Blutungskomplikation Faktor VII a zuzuführen. Endziel sowohl des extrinsischen als auch intrinsischen Gerinnungsweges ist vernetztes Fibrin, ein stabiler Thrombus. Am Anfang der Kaskade steht das Gefäßendothel, bei einer Verletzung wird Tissue Factor (TF) freigesetzt; TF ist ein Glykoprotein, das irreversibel mit der Phospholipid(PL)-Doppelschicht der Zellmembran verbunden ist. Rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa) bildet - in gleicher Weise wie körpereigener FVIIa - einen Komplex mit TF und aktiviert unter Beteiligung von Ca²⁺-Ionen FX zu FXa und FIX zu FIXa. Letztendlich wird in großer Menge Thrombin gebildet, das Thrombozyten aktiviert, an deren Oberflächen nachfolgend weitere Reaktionen der plasmatischen Gerinnung ablaufen können.

Ort der Gewebsverletzung, Ort der Gerinnung

Das Besondere sei, so Prof. Vogel, daß die Gerinnung durch rFVIIa nur am Ort der Gewebsverletzung, wo TF-exprimierende Zellen vorhanden sind, in Gang gesetzt wird. Die durch das initial gebildete Thrombin aktivierten Thrombozyten bleiben ebenfalls lokal gebunden, eine systemische Ausweitung der Gerinnungsaktivierung wird verhindert. Wird rFVIIa in supraphysiologischer Dosis verabreicht, so erfolgt eine massive Generierung von Thrombin - ein Thrombin-Burst - der selbst im Falle der Herabsetzung von anderen Faktoren der Blutgerinnung zu einem stabilen Fibringerinnsel führt. Die Dosierung bei NovoSeven® beträgt in der Regel 90 - 120 µg/kg Körpergewicht. Prof. Vogel optimistisch: "Bei strenger Indikationsstellung, die über die zugelassenen Indikationen hinausgeht, haben wir ein probates Mittel, um ganz gezielt auch bei "unkeuschen" Blutungsstörungen eingreifen zu können". Ein Einsatz bei Blutungen bei Urämie, schweren Lebererkrankungen, traumatisch bedingter Verlustkoagulopathie und profusen Blutungen in der Chirurgie erscheint vielversprechend.

Thrombozytopathien

Über den Einsatz von NovoSeven bei angeborenen und erworbenen Thrombozytopathien berichtet Dr. M. von Depka aus Hannover. Ruhende Thrombozyten werden durch Thrombin aktiviert und zur Aggregatbildung befähigt, durch Faktor VIIa können bei einer Thrombozytopenie die wenigen Plättchen besser genutzt werden (die Gefahr der Antikörperbildung bei der Substitution von Plättchen wird umgangen). Durch den Einsatz von NovoSeven kann z. B. bei elektiven Eingriffen (Zahnextraktion) aber auch bei größeren Eingriffen die Blutstillung verbessert bzw. die Blutungszeit verkürzt werden. Als "besonderen Fall" berichtete von Depka über eine 61jährige Patientin mit Morbus Glanzmann, die wegen einer unstillbaren gynäkologischen Blutung, die zu einem sehr großen Hämatom im Uterus geführt hatte, vorgestellt wurde. Die notwendi-

ge Operation erfolgte in diesem Fall "unter dem Schutz von NovoSeven", da im Vorfeld Antikörper gegen GPIIb/IIIa gefunden worden waren und daher eine Thrombozytengabe ohne Erfolg gewesen wäre. Als Ursache der Blutung wurde ein, Rhabdomyosarkom gefunden.

Erworbene Hemmkörper-Hämophilie

Erworbene Hemmkörper (Autoantikörper) gegen die Gerinnungsfaktoren VIII oder IX der Blutgerinnung sind häufiger als angenommen: 17% der Normalpersonen haben Autoantikörper ohne klinische Relevanz, führte Hr. Dr. Wolf in das Thema ein. Von besonderer Bedeutung sind der Faktor-VIII-Inhibitor (erworbene HK-Hämophilie A) und das Lupus Antikoagulans, zahlreiche weitere Ursachen sind möglich. Therapieziele sind die Autoantikörper zu entfernen, durch Immunsuppression die Neubildung zu unterdrücken und die Gerinnungskaskade mit Faktor VIIa bei Blutung oder Blutungsgefahr (z. B. vor Operation) zu beeinflussen. Als Beispiel schilderte Wolf den Fall eines 1924 geborenen Mannes, der ausgedehnte Blutungen aufgrund eines Faktor-VIII-Autoantikörpers entwickelte. Durch die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa konnte, wie Wolf betonte, relativ kostengünstig, die Blutungsneigung rascher als durch die hochdosierte Gabe von Faktor VIII gestoppt werden.

Traumatologie

Dem Einsatz von NovoSeven bei Trauma-assoziierten Blutungen widmete sich Frau Dr. S. Ehrenforth aus Frankfurt. Die Frühletalität bei Traumapatienten ist in hohem Maße blutungsbedingt, der Blutverlust kann häufig nicht durch Volumensubstitution alleine kompensiert werden, führte sie aus. Vor allem beim Auftreten von Gerinnungsstörungen aufgrund einer Verbrauchskoagulopathie und DIC gerät der Patient rasch in eine fatale, infauste Situation. Die Möglichkeit, mit NovoSeven eine Blutstillung am Ort der Gefäßverletzung, und nur dort, zu erzielen, ermutigte in Israel Dr. G. Kenet bei einem Soldaten mit schweren Schußverletzungen zur Gabe von NovoSeven, und sie konnte 1999 über diese erste erfolgreiche Anwendung im Lancet berichten. Frau Ehrenforth überblickt derzeit 6 Fälle von Unfallopfern mit schweren Blutungen, die massive Ersatzinfusionen benötigten und schließlich NovoSeven erhielten, bei 5 Patienten konnte relativ rasch durch eine Bolusgabe eine lebensrettende Hämostase erzielt werden. Sie schilderte den Fall einer 62jährigen Patientin, die nach einem Treppensturz ein posttraumatisches Subduralhämatom entwickelte. Die bestehende Gerinnungsstörung konnte durch eine Gabe von Faktor VIIa so weit gebessert werden, daß eine Operation möglich wurde. Bei einer 24jährigen multipel durch Messerstiche verletzten Frau gelang es, durch eine Faktor-VIIa-Gabe trotz dreimaliger Operation noch bestehende Blutungen zum Stillstand zu bringen.

Dr. H. Langer aus Coburg steuerte den Fall eines 65jährigen Patienten bei, der nach einer Stoßwellenlithotripsie ein großes perirenales Hämatom entwickelte, das operativ versorgt wurde. Es zeigte sich durch die Wunddrainage, daß die Blutung nicht stand. Daher wurde überlegt, die Niere zu entfernen oder zu versuchen die Blutung mit NovoSeven zum Stillstand zu bringen, was gelang. Langer: "Durch die Therapie mit NovoSeven konnte eine Nephrektomie abgewendet werden".

Berichterstattung: Dr. med. S. Schelosky-Lauf, Berlin