

Rekombinanter Faktor VIIa

Neue Erkenntnisse führen zu neuen Indikationen

Der rekombinante aktivierte Faktor VII (rFVIIa, NovoSeven®; Novo Nordisk) ist ein etabliertes unverzichtbares Therapieprinzip zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungskomplikationen bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Defekten des Gerinnungssystems. Zur Zeit werden neue mögliche Indikationsgebiete sowohl im Bereich der Inneren Medizin als auch der chirurgischen Fächer im Rahmen von klinischen Studien bzw. Einzelfallsammlungen untersucht. In der Diskussion sind auch neue Dosierungsschemata. Erste Untersuchungen haben gezeigt, daß in bestimmten Situationen eine hochdosierte Bolusinjektion therapeutische Vorteile bieten kann.

In Europa ist rFVIIa zugelassen zur Behandlung von akuten Blutungen und zur Prophylaxe vor und während chirurgischer Eingriffe bei hämophilen und nicht-hämophilen Patienten mit Hemmkörper (HK) gegen Faktor VIII bzw. Faktor IX. Bei leichten und mittelschweren Blutungen können HK-Patienten das Präparat auch in Heimselbstbehandlung anwenden.

Gesicherte und neue mögliche Indikationen

Die Entwicklung neuer Indikationsgebiete befindet sich zur Zeit in vollem Gange. Weltweit laufen derzeit über 10 kontrollierte klinische Studien mit rFVIIa. Es liegen auch bereits zahlreiche Publikationen von Kasuistiken und ersten klinischen Studien mit rFVIIa in neuen Anwendungsbereichen vor (Tabelle 1).

Tabelle 1: Potenzielle neue Indikationsbereiche, in denen bereits klinische Erfahrungen mit rFVIIa publiziert worden sind

Schwere Blutungen oder chirurgische Eingriffe bei Patienten mit

- Leberzirrhose
- Thrombozytopathie
- Thrombozytopenie
- Antikoagulanzen-Therapie
- von Willebrand-Syndrom Typ 3 und/oder Hemmkörper gegen von Willebrand-Faktor
- hereditärem Faktor VII-Mangel
- Faktor XI-Mangel
- Polytrauma
- peri- und postoperativen Blutungen

Chirurgie

Zur Unterstützung bei chirurgischen Eingriffen könnte rFVIIa in Zukunft eine wichtige Rolle spielen, sowohl in der Traumatologie, wo bereits etliche Erfahrungen in Israel in der Arbeitsgruppe um Martinowitz und Kenet gesammelt worden sind, als auch bei geplanten Eingriffen. Hier dürften vor allem Operationen, die mit einem großen Blutverlust einhergehen, bei denen eine hohe Nachblutungsgefahr besteht oder bei denen diffuse, manuell schwer behandelbare Blutungen vorliegen, für einen Einsatz von rFVIIa in Frage kommen. Beispiele hier sind die Bereiche Neurochirurgie, Urologie, Leberchirurgie, Gynäkologie und Skolioseoperationen.

Innere Medizin

Auch auf dem Gebiet der inneren Medizin bieten sich eine Reihe potentieller neuer Anwendungsmöglichkeiten für rFVIIa an, wie in Tabelle 1 dargestellt ist. Der hereditäre FVII-Mangel nimmt, was den Wirkmechanismus angeht, eine Sonderstellung ein, denn rFVIIa wird bei diesen Patienten zur reinen Substitution des fehlenden Faktors verabreicht. Dies hat zur Folge, daß die rFVIIa-Dosierungen hier vergleichsweise niedrig sind - etwa 20 µg/kg Körpergewicht (KG) in Form wiederholter Bolusgaben im Abstand von 6 Stunden. Bei HK-Hämophilie und bei noch nicht zugelassenen Anwendungsbereichen werden dagegen, bei Verabreichung in Bolusform, üblicherweise 80 - 120 µg/kg KG im Abstand von 2 - 3 Stunden verabreicht.

Hochdosierte Bolusgaben?

Was die optimale Dosierung und Anwendungsart von rFVIIa angeht, sind jedoch noch einige Fragen offen. Wegen der kurzen Halbwertszeit von rFVIIa (weniger als 3 Stunden) wenden einige Ärzte das Präparat in kontinuierlicher Infusion an, vor allem bei chirurgischen Eingriffen, wenn eine Gabe über mehrere Tage erforderlich ist. Ergebnisse jüngster klinischer Beobachtungen aus Israel haben gezeigt, daß eine einmalige Bolusinjektion von 300 µg/kg KG sehr erfolgreich zur Behandlung von Hämarthrosen bei hämophilen Kindern geeignet ist. Diese Hochdosistherapie bewirkte bei den Kindern einen beschleunigten Stopp der Gelenkblutung, und es kam insgesamt nicht zu einem Mehrverbrauch an rFVIIa.

Der kurzfristig im Blut erzeugte Thrombin-Burst, der zur raschen Ausbildung eines stabilen Fibringerinnsels führt, liefert, eine Rationale für die Anwendung hochdosierter Bolusgaben. Wichtig ist jedoch dabei zu beachten, daß die Kinetik von rFVIIa bei Kindern Besonderheiten aufweist. Die Halbwertszeit beträgt bei ihnen nur etwa 1,3 Stunden im Vergleich zu 2,7 Stunden bei Erwachsenen und die Clearance von rFVIIa ist bei Kindern etwa doppelt so hoch. Diese kinetischen Unterschiede sollten bei der Dosiswahl berücksichtigt werden.

Klinische Sicherheit von rFVIIa

Die Frage nach dem thrombotischen Risiko stellt sich bei allen Substanzen, die prokoagulatorisch auf das Gerinnungssystem einwirken. Thrombotische Komplikationen sind die einzigen schwerwiegenden Nebenwirkungen, die Anwender von rFVIIa gegebenenfalls beunruhigen. Weltweit sind seit der Markteinführung von rFVIIa 1996 bis Ende Dezember 2000 insgesamt 7 Fälle von Myokardinfarkt (MI) berichtet worden, was einer Häufigkeit von 0,004%/Einzelanwendung entspricht. Bei 4 Patienten betrug der zeitliche Abstand zwischen der letzten rFVIIa-Gabe und dem Auftreten der MI-Symptome 2-5 Stunden, in den anderen 3 Fällen 1, 5 bzw. 11 Tage. Alle Patienten hatten zusätzlich andere thrombotische Risikofaktoren und in keinem Fall endete das MI-Ereignis tödlich. Obwohl bisher kein Zusammenhang zwischen der rFVIIa-Gabe und dem Auftreten von MI nachgewiesen ist, steht das Auftreten von MI unter besonderer Beobachtung durch Novo Nordisk.

Bei den insgesamt 4 Fällen von zerebralen und 5 Fällen von venösen thrombotischen Ereignissen, die seit 1996 in Zusammenhang mit einer rFVIIa-Therapie berichtet worden sind, ist die Situation analog zu MI, d. h. die Patienten hatten ebenfalls andere thrombotische Risikofaktoren, so daß ein kausaler Zusammenhang mit der rFVIIa-Gabe auch hier bisher unbewiesen ist.

Wirkmechanismus

Unter all den Gerinnungsfaktor-Präparaten, die zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit angeborenen und erworbenen Defekten des Gerinnungssystems verwendet werden, sticht rFVIIa heraus, denn es unterscheidet sich prinzipiell im Wirkmechanismus:

Im Gegensatz zu anderen Faktorpräparaten, die zur Substitution des Mangels einzelner oder mehrerer Proteine des koagulatorischen Systems in physiologischer Dosierung verabreicht werden, entfaltet rFVIIa seine therapeutische Wirkung üblicherweise erst bei Konzentrationen, die den physiologischen Gehalt an FVIIa im Blut um mindestens das 10-fache übersteigen. Erst in dieser supraphysiologischen Dosierung bewirkt rFVIIa eine solch massive Generierung von Thrombin ("Thrombin-Burst"), daß es zur Ausbildung eines stabilen Fibringerinnsels kommen kann, welches auch primär resistent gegen die nachfolgende initiale Fibrinolysereaktion ist und einen dauerhaften Wundpfropf ohne Nachblutungsgefahr ermöglicht. Dieser Wirkmechanismus ist unabhängig davon, ob ein defektes oder normales Gerinnungssystem vorliegt, d.h. rFVIIa eignet sich prinzipiell zur Behandlung von Blutungsepisoden bei hämophilen als auch bei nicht-hämophilen Patienten.