

Rekombinanter Faktor VIIa bei Massivtransfusion: Pro*

The importance of the recombinant factor VIIa in major bleeding: pro

F. Fiedler

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, St. Elisabeth-Krankenhaus Köln-Hohenlind (Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. F. Fiedler)

► **Zusammenfassung:** Unstillbare Blutungen, bedingt durch komplexe Gerinnungsstörungen, sind die zweithäufigste Todesursache bei polytraumatisierten Patienten. Insbesondere das gleichzeitige Vorliegen einer Azidose, einer Hypothermie und einer Koagulopathie ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Zur Behandlung der Blutung wird eine empirische Therapie mit hämostatisch wirksamen Blutprodukten durchgeführt. Mit dem rekombinanten aktivierten Faktor VII steht seit einigen Jahren eine gerinnungsaktive Substanz zur Verfügung, die neue Perspektiven in der Behandlung kritischer Blutungen eröffnet. Anhand erster klinischer Daten sollen potentielle Einsatzmöglichkeiten von rFVIIa bei kritischen Blutungen aufgezeigt werden.

► **Schlüsselwörter:** Kritische Blutung – Koagulopathie – Hämostasis – rFVIIa.

► **Summary:** Uncontrolled haemorrhage caused by coagulopathy is the second most common cause of death in trauma victims. Acidosis, hypothermia and progressive coagulopathy are the most important predictors of high mortality. Replacing blood components is the therapy of choice to overcome coagulopathy-related bleeding. Recombinant activated Factor VII is a very potent haemostatic agent offering new perspectives in the treatment of severe coagulopathic bleeding. Potential indications of rFVIIa in the treatment of severe bleeding are discussed.

► **Keywords:** Mass bleeding – Coagulopathy – Haemostasis – rFVIIa.

Nach dem Schädel-Hirn-Trauma ist die unstillbare Blutung die zweithäufigste Todesursache bei traumatisierten Patienten. Ca. 2/3 dieser Todesfälle ereignen sich dabei nicht am Unfallort, sondern trotz maximaler Therapieoptionen im Krankenhaus [1].

Ursächlich liegt dieser Blutung im Regelfall eine komplexe Gerinnungsstörung zu Grunde [2]. Bei der Entstehung einer diffusen koagulopathischen Blutung spielen folgende Einzelfaktoren eine wichtige Rolle: Verbrauch von Gerinnungspotential (Verbrauchskoagulopathie), Verlust von Gerinnungspotential (Verlustkoagulopathie), Verdünnung des Gerinnungspotentials durch die Volumentherapie (Verdünnungskagulopathie), Anämie, metabolische Faktoren (Azidose), Hypothermie und exzessive Fibrinolyse. Das Auftreten einer diffusen Koagulopathie ist mit der Schwere eines Traumas positiv korreliert und stellt einen unabhängigen Risikofaktor für das Überleben dar. Insbesondere eine Azidose und eine Hypothermie begünstigen die Ausbildung einer diffusen Koagulopathie („lethal triad“) [3].

Nicht nur die alleinige Menge des Blutverlustes entscheidet über das Outcome eines Patienten. Auch der Ort der Blutung (z.B. Intrakranielle Blutung) entscheidet darüber, ob eine kritische Blutung vorliegt.

Standardmäßig stehen neben der obligaten chirurgischen Blutstillung und der Therapie von Umgebungseinflüssen wie Hypothermie und Azidose Erythrozytenkonzentrate, FFP, Thrombozytenkonzentrate, Faktorenkonzentrate (z.B. PPSB), Antifibrinolytika (z.B. Aprotinin) und pharmakologische Interventionen (z.B. Desmopressin) zur Therapie von kritischen Blutungen zur Verfügung. Trotz dieser therapeutischen Werkzeuge versterben mehr als 50% aller traumatisierten Patienten, die einer Massivtransfusion bedürfen [4].

Im Jahr 1999 wurde erstmals von Kenet und Mitarbeitern über die erfolgreiche Behandlung eines Schwereverletzten mit rekombinatem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) berichtet (5). Seither häufen sich Einzelfallberichte und Publikationen kleinerer Fallserien über den erfolgreichen Einsatz dieses gentechnisch hergestellten Gerinnungsfaktors bei schweren Blutungen verschiedenster Ursache. Der natürlich vorkommende Faktor VII ist eine Vitamin-K-abhängige Serinprotease mit einer kurzen Halbwertszeit von ca. 2,5 Stunden, welcher kaum enzymatische Eigenaktivität besitzt. Erst in Kombination mit seinem z.B. bei Endothelverletzung freigesetztem Co-Faktor, dem sog. Gewebefaktor (Tissue factor), entwickelt sich seine volle enzymatische Aktivität, die für den physiologischen Ablauf der Blutgerinnung von entscheidender Bedeutung ist. Der pharmakologische Einsatz von rekombinatem Faktor VIIa kann den natürlichen Gerinnungsablauf an verletzten Stellen potenzieren und so für eine stabile Gerinnungsbildung sorgen [6]. Als Medikament (NovoSeven®, Novo Nordisk, Dänemark) ist der rFVIIa seit Jahren bei einer Reihe von Gerinnungsstörungen (z.B. Hemmkörperhäophilie, bestimmte Thrombozytenfunktionsstörungen) zugelassen. Derzeit wird das therapeutische Potential dieses hochaktiven Gerinnungsfaktors außerhalb dieser Zulassung bei kritischen Blutungen in Studien untersucht.

Folgende interessante Ergebnisse liegen derzeit vor:

- Prophylaktischer, perioperativer Einsatz von rFVIIa bei Patienten mit normalem Gerinnungspotential [7]: Durch prophylaktische Gabe von rFVIIa bei Prostataresektion konnte der perioperative Blutverlust signifikant reduziert werden. Die Anzahl der Bluttransfusionen war in den Behandlungsgruppen signifikant geringer.
- Therapeutischer Einsatz von rFVIIa bei intrakranieller Blutung bei Patienten mit normalem Gerinnungspotential [8]: Bei Patienten mit intrakranieller, nicht traumatischer Blutung lies sich durch die frühzeitige Therapie (innerhalb

* Rechte vorbehalten

- ▶ von 4 Stunden nach Blutungsbeginn) mit rFVIIa die Sterblichkeit senken und das neurologische Outcome verbessern.
- Therapeutischer Einsatz von rFVIIa bei Patienten mit Leberzirrhose und oberer gastrointestinaler Blutung [9]: Obwohl durch die Gabe von rFVIIa die pathologisch veränderte Gerinnung normalisiert werden konnte, profitierte das Gesamtkollektiv nicht von der Behandlung. In einer nachträglich durchgeführten Datenanalyse, scheint es so zu sein, dass lediglich Patienten mit schwerer Leberschädigung (Child-Pugh Stadium B und C) von der Behandlung profitieren.
- Phase-II-Studie bei Traumapatienten [10]: Bei polytraumatisierten Patienten wurde rFVIIa als zusätzliche Behandlung in Kombination mit einer Standardtherapie im Vergleich mit Placebo untersucht. Bei Patienten mit stumpfem Trauma konnte der Transfusionsbedarf signifikant reduziert werden, während bei Patienten mit penetrierendem Trauma keine Reduktion des Transfusionsbedarfs nachgewiesen werden konnte. Unter Gabe von rFVIIa traten in beiden Patientengruppen keine vermehrten thromboembolischen Komplikationen auf. Die Häufigkeit von schwerwiegenden Organkomplikationen und die Überlebensrate waren im Vergleich mit Placebo nicht verändert.
- Bei einer Substanz, die außerhalb der Zulassung im „off-label use“ eingesetzt wird, ist die Frage nach den möglichen Nebenwirkungen von besonderem Interesse. In einer Meta-Analyse aller derzeit vorliegenden Studiendaten kommen Levi und Mitarbeiter zu dem Schluss,

dass eine erhöhte Komplikationsrate, insbesondere eine erhöhte Rate an thromboembolischen Geschehnissen, nicht zu finden ist [11].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass rFVIIa ein hochwirksames gerinnungsaktivierendes Medikament ist, das neue Perspektiven in der Behandlung kritischer Blutungen eröffnet. Die Datenlage ist derzeit jedoch noch nicht ausreichend, um – insbesondere angesichts hoher Kosten – eine breite Anwendung außerhalb von Studien zu empfehlen. Angesichts der oben dargestellten Studienergebnisse scheint der Einsatz von rekombinantem FVIIa in ausgewählten Fällen mit schweren Blutungen in Ergänzung zur Standardtherapie jedoch verantwortbar (Abb. 1). Der Einsatz von NovoSeven® sollte dann aber nur im Rahmen von festgelegten klinikspezifischen Protokollen erfolgen (Tab. 1). Hinweise für die Erstellung klinikinterner Handlungsanweisungen können den publizierten Empfehlungen verschiedener Expertengruppen entnommen werden [12,13].

Literatur

1. Sauaia A, Moore FA, Moore EF, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995;38(2):185-93.
2. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003;54(6):1127-30.
3. Cosgriff N, Moore FE, Sauia A, Kenny-Moynihan M, Burch JM, Galloway B. Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J Trauma*. 1997;42(5):857-61; discussion 861-2.
4. Vasef SN, Knudsen NW, Neligan PJ, Sebastian MW. Massive transfusion exceeding 50 units of blood products in trauma ▶

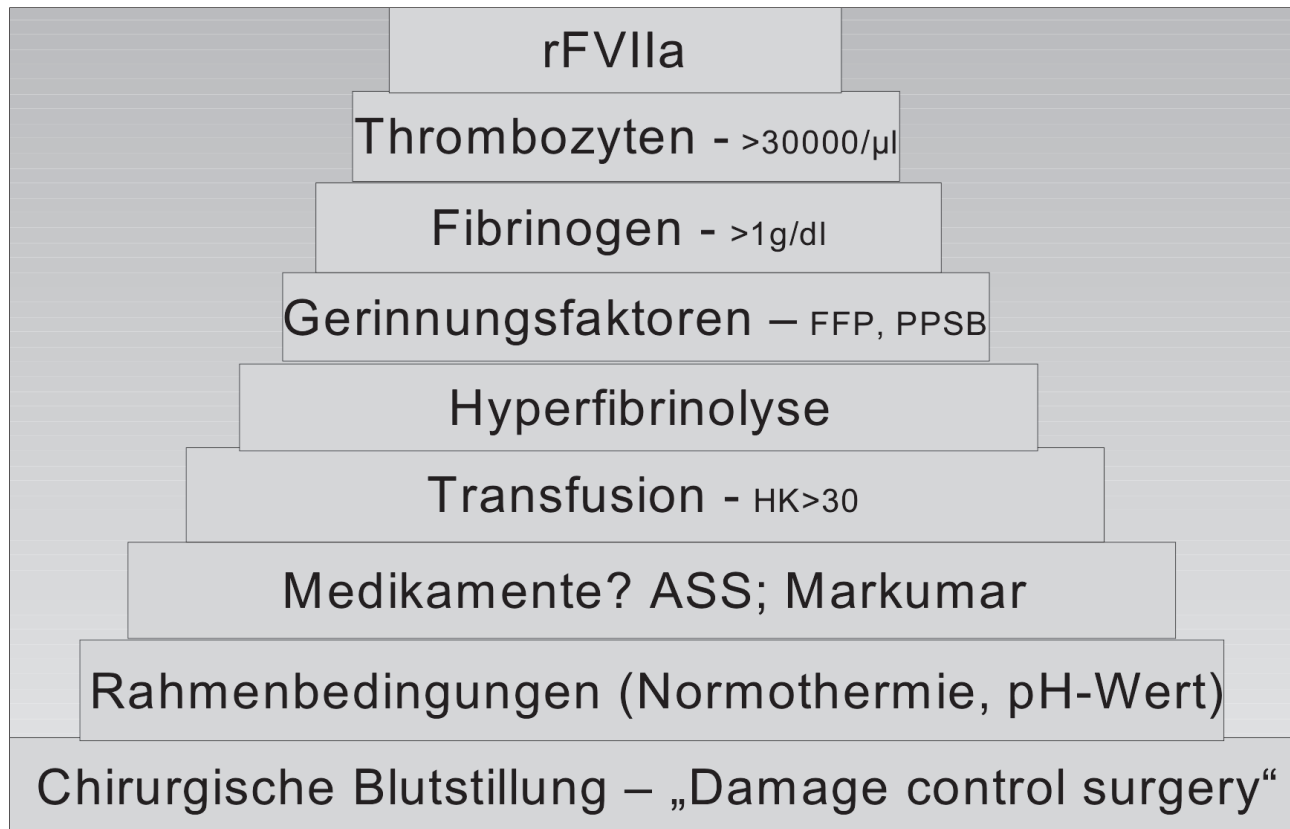


Abb. 1: Stufentherapie bei kritischer Blutung.

patients. J Trauma. 2002;53(2):291-5; discussion 295-6.

5. **Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U.** Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. Lancet 1999;354(9193):1879.

6. **Hedner U.** Mechanism of action of factor VIIa in the treatment of coagulopathies. Semin Thromb Hemost 2006;32 Suppl 1:77-85. Review.

7. **Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, Geerdink MG, Keller T, Kurth KH, Buller HR, Levi M.** Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomized trial. Lancet 2003 Jan 18;361(9353):201-5. Erratum in: Lancet. 2003;361(9363):1138.

8. **Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T.** Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 2005;352(8):777-85.

9. **Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, Gonzalez Abrales J, et al.** Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. Gastroenterology. 2004;127(4):1123-30.

10. **Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PI, Rizoli S, Rossant R, et al.** Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. J Trauma

2005;59(1):8-15; discussion 15-8.

11. **Levy JH, Fingerhut A, Brott T, Langbakke IH, Erhardtson E, Porte RJ.** Recombinant factor VIIa in patients with coagulopathy secondary to anticoagulant therapy, cirrhosis, or severe traumatic injury: review of safety profile. Transfusion 2006;46(6):919-33.

12. **Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR.** Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding - a European perspective. Crit Care 2006;10(4):R120.

13. **Martinowitz U, Michaelson M;** The Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. J Thromb Haemost 2005;3(4):640-8.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Fritz Fiedler
 Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
 St. Elisabeth-Krankenhaus Köln-Hohenlind
 Werthmannstraße 1, 50935 Köln, Deutschland
 Tel.: 0221 46771701, Fax: 0221 46771708
 E-Mail: fritz.fiedler@hohenlind.de

Tab. 1: Beispiel für eine klinikspezifische Handlungsanweisung zum Einsatz von rekombinatem FVIIa.

Anwendung von NovoSeven® (rFVIIa)

Allgemeines

- NovoSeven® (rFVIIa) soll bei kritischen Blutungen (z.B. nach Transfusion von etwa 8 – 10 EKs) erwogen werden, bevor die Situation irreversibel eskaliert ist!
- Es handelt sich dabei um keine zugelassene Indikation („Off-label use“)
- Vor der Anwendung Rücksprache mit dem dafür autorisierten Arzt (z.B. Chefarzt)

Notfalldepot für NovoSeven® (rFVIIa): ggf. Telefonnummer externer Einrichtung

Kontraindikationen

- Etablierte Disseminierte Intravasale Gerinnung (DIC)
- Frische venöse und arterielle thrombotische Ereignisse
- Akuter ischämischer zerebrovaskulärer Insult
- Akuter Myokardinfarkt
- Sepsis

Vorausgehende Massnahmen

- Adäquate chirurgische bzw. interventionelle Maßnahmen
- Adäquate konventionelle Transfusionsbehandlung (EK, FFP, Fibrinogen, TK)
- Adäquate medikamentöse Behandlung (Tranexamsäure, Aprotinin, Desmopressin)
- Adäquate Therapie der Hypothermie und Azidose

Voraussetzungen

- Fibrinogen > 500 mg/l (besser 1000 mg/l)
- Thrombozyten > 50 000 x 10⁹ l⁻¹ (besser 100 000 x 10⁹ l⁻¹)
- Hämatokrit > 30%
- pH > 7,2

Dosierung von NovoSeven® (rFVIIa)

- Initialbolus: 90 µg/kg KG i.v., rasche i.v. Injektion am besten über einen separaten Zugang
- Repetitionsbolus: Falls innerhalb von 2 Stunden nach Initialbolus die Blutung nicht sistiert oder wieder beginnt: 90 µg/kg KG i.v. wie oben
 - Falls die Blutung dann nur wenig oder keine Regredienz zeigt, ist die Indikation zur Gabe von NovoSeven® (rFVIIa) grundsätzlich zu überdenken, bevor weitere Repetitionsboli verabreicht werden
 - Es soll immer der gesamte Inhalt einer Ampulle verabreicht werden

Nebenwirkungen / Komplikationen

- Thrombenbildungen
- Gefäßverschlüsse (Ischämien)
- Myokardinfarkte, zerebrovaskulärer Insult

Das Risiko dieser genannten Komplikationen ist gegen das Risiko einer letalen Blutung in jedem Falle individuell abzuwägen!

Literatur

Checkliste