

Rekombinanter Faktor VIIa bei Massivtransfusionen: Contra*

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

G. Rump¹, B. Pötzsch² und T. Frietsch³

¹ Abteilung für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Ludwigshafen (Chefarzt: Prof. Dr. S. Kleinschmidt)

² Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Bonn (Direktor: Prof. Dr. Oldenburg)

³ Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. van Ackern)

► **Zusammenfassung:** Eine Massivtransfusion stellt keine generelle Indikation für eine rFVIIa-Gabe dar. Die „first-line“-Therapie besteht aus einer zügigen klinischen Versorgung nach Diagnose, bei Möglichkeit einer chirurgischen Blutstillung steht die Minimierung der verstreichenen Zeit zwischen Unfallereignis und Operation im Vordergrund. Nach dem „damage control“-Konzept schließt sich an die operative Erstversorgung eine Phase der intensivmedizinischen Behandlung an, um die physiologischen Reserven durch möglichst schnelles Wiederherstellen von klinischen Zielparametern zu stärken (Hämoglobin, Thrombozyten, Gerinnungsstatus, Oxygenierung, Hämodynamik, Körpertemperatur, Säure-Basen- und Elektrolythaushalt). Erst nach Ausschöpfung aller Maßnahmen kann bei fortbestehender Hämorrhagie bei einigen Indikationen eine Therapie mit rFVIIa erwogen werden („second line“-Therapie). Der Mangel an Daten aus prospektiven, randomisierten klinischen Doppelblind-Studien und ein möglicher Publikations-Bias durch die Vielzahl von berichteten Einzelfällen und Fallserien begrenzt die Aussagekraft einer allgemeingültigen Empfehlung. Die Anwendung von rFVIIa für die Indikation Massivtransfusion bleibt eine Einzelfall-Entscheidung, solange nicht bewiesen ist, dass dadurch Mortalität oder Morbidität verbessert werden kann; zumal die Kosten hoch sind und das Thromboembolierisiko unklar ist.

► **Schlüsselwörter:** Massivtransfusion – Off-Label-Use – Faktor VIIa, Sicherheit und Effektivität – Koagulopathie.

► **Summary:** Uncritical application of rFVIIa in the massive transfusion setting is not indicated in the first place. The correct approach is, following a diagnostic primary survey, to avoid delays and aim at surgical haemostasis in first line. The time period between trauma and control of haemorrhage is crucial. According to the „damage control“ concept, minimally invasive but life saving surgery is followed by a stabilisation period on ICU allowing reconstitution of haemoglobin content, platelets, coagulation factors, oxygenation, haemodynamics, body temperature, acid-base balance, lactate, and electrolytes. Only then – in second line, when life-threatening haemorrhage persists despite the maintenance of this management hierarchy a therapy with rFVIIa is to be considered.

This opinion results from the lack of valid data from prospective, controlled trials and a possible publication bias by the multiplicity of reported individual case series. As long as no endpoint data are available, the use of rFVIIa in massive transfusion scenarios remains an individual case

decision, particularly since costs are high and the risk of thromboembolism remains unclear.

► **Keywords:** Massive Transfusion – Off-Label Use – Safety and Efficacy of rFVIIa – Coagulopathy.

Einleitung

Bei Traumapatienten ist in etwa 30% der Fälle eine unkontrollierte massive Blutung die entscheidende Ursache für die Mortalität: bedingt in 60% durch ein Schädelhirntrauma und in 40% durch innere Blutungen in den Thorax, das Abdomen und das Retroperitoneum [10,11]. Mit der Verfügbarkeit des hämostyptisch wirkenden aktivierten Faktor VII scheint eine mögliche Indikation überall da vorzuliegen, wo keine chirurgisch korrigierbare Blutungsquelle gefunden wird. Bislang basiert die Anwendung für rekombinanten Faktor VIIa (rFVIIa) bei Massivblutungen auf folgenden Hypothesen:

1. Durch die Gabe von Faktor VIIa wird das Hämostasesystem aktiviert.
2. Daraus resultiert ein verminderter Blutverlust.
3. Der geringere Blutverlust reduziert Morbidität und Mortalität.
4. Die Rate an Nebenwirkungen bei der rFVIIa-Gabe ist gering.

Im folgenden Beitrag werden diese Hypothesen für elektive Operationen, für stumpfe und penetrierende Traumata auf Evidenz überprüft und gewertet. Die verfügbare Evidenz resultiert aus Studien mit den primären Endpunkten „Outcome“ Mortalität / Morbidität, mit den sekundären Endpunkten Transfusionsbedarf, Blutverlust und Korrektur der Hämostasesstörung sowie Studien zur Arzneimittelsicherheit insbesondere der Inzidenz an thromboembolischen Komplikationen.

Hypothese 1: Durch die Gabe von Faktor VIIa wird das Hämostasesystem aktiviert

Die durch Traumata ausgelösten und zu Blutungen führenden Störungen des Hämostasesystems sind multifaktoriell durch Hämodilution, Hypothermie, Azidose, Elektrolytungleichung und erhöhten Verbrauch von Gerinnungsfaktoren bedingt; sie sind deshalb auch deutlich schwerer zu therapieren. Die Kombination von Koagulopathie, Azidose und Hypothermie wird in der Literatur als „lethal triad“ bezeichnet.

* Rechte vorbehalten

net [9], da sie mit einer besonders hohen Mortalität behaftet ist. Da der genaue Entstehungsmechanismus einer fortbestehenden Blutung („ongoing blood loss“) oft nicht genau eruiert werden kann und diese auch oft mit konventionellen Methoden nicht gestillt werden kann, liegen seit der erfolgreichen Blutstillung bei einem israelischen Soldaten im Jahre 1999 große Hoffnungen in der Anwendung von rFVIIa [19]. Durch Applikation dieses rekombinanten Gerinnungsfaktors kommt es bei Gewebsverletzungen zur Komplexbildung mit dem freiwerdenden „tissue factor“ (TF), was eine lokale Gerinnungsaktivierung und eine Aktivierung der Thrombozyten zu Folge hat. Die aktivierten Thrombozyten exponieren negativ geladene Phospholipide, die wiederum die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren V, VIII, X, IX und XI beschleunigen, es kommt zu einem Überschuss an Thrombin („thrombin burst“) und damit zur Ausbildung eines stabilen Fibringerinnsels [20]. Durch Aktivierung des Thrombin-aktivierbaren Fibrinolyse-Inhibitors (TAFI) wird das neu gebildete Fibrin zusätzlich vor einer vorzeitigen Lyse geschützt.

Hypothese 2: Durch die Erhöhung des prokoagulatorischen Potentials durch rFVIIa resultiert ein verminderter Blutverlust

Da der posttraumatische und perioperative Blutverlust oft schwer abschätzbar ist, hat sich die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK) in vielen Studien als wichtiger Surrogatparameter durchgesetzt, um die Effektivität verschiedener therapeutischer Strategien bewerten und vergleichen zu können [3,4]. Ebenso hat sich die Anzahl der EKs als unabhängiger Prädiktor für Morbidität und Mortalität erwiesen [14,15]. Filsoufi et al. konnten bei 17 Patienten mit kardiochirurgischen Operationen nach Applikation von 100-130 µg/kg rFVIIa eine Reduktion des Blutverlustes um 240 ml, eine Normalisierung der laborchemischen Parameter Thromboplastinzeit und APTT und eine Verminderung der transfundierten EKs nachweisen [22]. Bei elektiven Massivtransfusionen (partielle Hepatektomie bei nicht-zirrhatischen Patienten) konnte nach Applikation von 20 oder 80 µg/kg rFVIIa keine Reduktion der transfundierten EKs gegenüber der Placebogruppe beobachtet werden [3]. Die wichtigste randomisierte Studie ist die Placebo-kontrollierte und doppelt verblindete Untersuchung von Boffard et al. [1]: es wurden 301 Patienten untersucht, 143 mit stumpfem und 134 mit penetrierendem Trauma. In der Tat konnte bei stumpfem Trauma nach Gabe von 200/100/100 µg/kg rFVIIa eine Reduktion der verabreichten EKs um 2,6 Einheiten erreicht werden, die Anzahl der Patienten mit Massivtransfusion (> 20 EK) konnte von 33% in der Placebogruppe auf 14% reduziert werden (beides $p < 0.05$). In der Gruppe mit penetrierendem Trauma konnte der Anteil der massiv transfundierten zwar von 19% auf 7% reduziert werden, die Reduktion der transfundierten EKs war aber nicht signifikant. Zum gleichen Schluss kommt die Metaanalyse des Cochrane Instituts – es besteht ein Trend zur Reduktion der Anzahl transfundierter Patienten (gepoolte RR 0.85 (95% CI 0.72 - 1.01)) [24].

Hypothese 3: Der geringere Blutverlust reduziert Morbidität und Mortalität

Bei einer offenen Fallkontrollstudie bei 81 Patienten [5] konnte nach Applikation von 100 µg/kg rFVIIa bei blutenden Patienten (unterschiedliche Ursachen), die schon 10 EK, 8 FFP und ein TK erhalten hatten, zwar die Blutungsneigung und die Anzahl der notwendigen EKs vermindert werden, die Mortalität konnte aber im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit ähnlicher Blutungsursache, die kein rFVIIa erhalten hatte, nicht reduziert werden.

Ganguly et al. untersuchten die Ergebnisse der off-label-Applikation von rFVIIa bei 55 Patienten mit Koagulopathie unterschiedlicher Genese (47% Lebererkrankung). Während gängige Laborparameter korrigiert werden konnten, war der klinische Verlauf nicht beeinflusst [21]. In der bereits erwähnten Studie von Boffard wurde lediglich ein Trend zu einem verbesserten klinischen „Outcome“ beobachtet, der aber nicht signifikant war [1]. Ebenso kam die Metaanalyse des Cochrane Instituts zu einem schwachen Trend für eine reduzierte Mortalität durch die Verabreichung von rFVIIa, poolt man alle Patienten aus den 13 existierenden kontrollierten Studien (RR 0.85 (95% CI 0.72 - 1.01)) [24].

Hypothese 4: Die Rate an Nebenwirkungen bei der rFVIIa-Gabe ist gering

Wenn sich die obig ausgeführten Wirkungen von rFVIIa auf das Hämostasesystem effektiv auf die Blutgerinnung an Orten auswirken sollen, wo eine Ausschüttung von Tissue Factor durch eine Gewebsverletzung stattfindet, liegt nahe, dass diese generelle Thrombozytenaktivierung auch an Gefäßbezirken mit chronischem Endothelschaden und ständiger oder rezidivierender Gewebsthromboplastin-Exposition wirksam ist. Das scheint auch so zu sein. In einer Analyse der amerikanischen Pharmakovigilanzdatenbank bei der FDA hinsichtlich der thromboembolischen Komplikationsrate finden sich Hirngefäßthromboembolien, Herzinfarkte, Lungenembolien, Arterienverschlüsse, Venenthrombosen und thrombotische Verschlüsse von extrakorporalen Zirkulationssystemen, wie zum Beispiel der CVVH [25].

Dennoch ist die Wirkung und Sicherheit der Applikation von rFVIIa vor allem bei älteren Patienten, die gehäuft stenotische und atheromatöse Koronarien oder Hirngefäße aufweisen, aber aus der vorhandenen Datenlage nicht ersichtlich. Das hat drei Gründe:

1. In den bisherigen Traumastudien wurden bislang nur Patienten eingeschlossen, die jünger als 65 bis 70 Jahre alt waren. Eine Analyse des Sicherheitsprofils für die Verabreichung des Medikaments bei diesem nicht geriatrischen Kollektiv ergab keinen signifikanten Unterschied (Thrombosen unter Placebo 5,3% vs. rFVIIa 6,0%) [23]. Eine kritische Analyse des Einflussfaktors Alter auf die Inzidenz von Thromboembolien ist nicht durchgeführt worden.
2. Die Pharmakovigilanzdaten aus der Anwendung des Medikaments bei Patienten mit Hämophilie sind nicht vergleichbar. Bei dieser Indikation erscheint die Verabreichung sicher und nicht mit dem vermehrten Auftreten von thromboembolischen Komplikationen ▶

- ▶ vergesellschaftet. Da aber bei dem Vorliegen eines isolierten Faktor VIII/IX-Mangels eventuell andere Wirkmechanismen entscheidend sind, ist vielmehr anzunehmen, dass die therapeutische Gabe von rFVIIa und die bewusste Produktion eines Überangebots mit „Burst“-Effekt auf Thrombozyten und Gerinnungskinetik bei der viel komplexeren Gerinnungsstörung im Rahmen einer Massivtransfusion dosisabhängig differente Effekte hervorrufen.
3. Die verwendeten Dosen sind uneinheitlich, die Effekte aber dosisabhängig. Die jüngsten Studien verwenden hohe Dosen in einem fixen Schema, ohne dass die Blutungskinetik Einfluss auf die Repetitionsfrequenz nimmt. Hohe Dosen von 400 µg/kg/48h (bisherig zugelassene Dosierung für Hämophilie 90- 100 µg / kg alle 2-3h) sind nur in den jüngsten Studien in die Analyse des Sicherheitsprofils bei nicht einmal 19% des analysierten Kollektivs eingeflossen [23]. Eine kürzliche Analyse des Cochrane Instituts der verfügbaren Daten ergab somit Trends zur Induktion einer Thromboembolie bei therapeutischer Gabe für Massivblutungen (gepoolte Daten von 397 Patienten aus 7 Studien, RR 1,25 (95% CI 0.76 2.07). Für die Indikation Hirnblutung war dies noch deutlicher (gepoolter RR 1,5 (95% CI 0.86 - 2.62) [24]. Da die prokoagulatorische Wirksamkeit des Gerinnungsfaktors eine deutlich konzentrationsbedingte Effektivität hat, ist mit einer weiteren Dosissteigerung bei unkontrollierter Blutung zu rechnen. Thrombogene Wirkungsverstärkungen sind in Zusammenhang mit der Verabreichung von PPSB aufgetreten. Wie relevant eine thromboembolische Komplikation in dieser sowieso schon lebensbedrohlichen Situation der Massivtransfusion ist, sei dahingestellt. Nahezu drei Viertel der Todesursachen der gemeldeten Zwischenfälle in der Analyse der FDA waren thromboembolischer Natur [25]. In keinem Fall ist das Risiko zum jetzigen Zeitpunkt kalkulierbar.

Diskussion

Bislang ist der Einsatz des rekombinanten Gerinnungsfaktors VIIa nur für Blutungen bei Hemmkörper-Hämophilien und für einige Thrombozytenfunktionsstörungen zugelassen. Nach dem massiven „Off-label“-Gebrauch war eine Reihe von Empfehlungen und klinischen Richtlinien zum Management akuter Blutungen notwendig [2,9,17]. Die aktuellen europäischen Empfehlungen basieren auf einer subtilen Recherche der aktuellen Literatur, bilden den Konsensus namhafter Repräsentanten einer interdisziplinären Arbeitsgruppe (Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma) und sind gegenwärtig als „State-of-the-art“ anzusehen. Für klinisch tätige Ärzte ist bei diesen Empfehlungen besonders hilfreich, dass die jeweilige klinische Evidenz durch ein Grading-System angegeben wird [18].

Nach diesen Empfehlungen ist die Applikation von rFVIIa eine „Second-line“-Therapie, die notwendige Dosis ist bisher nicht klar definiert, sie liegt im Bereich 100-200 µg/kg als Initialbolus mit der Möglichkeit einer Repetitionsdosis von 50-100 µg nach 1-2 h.

Die „First-line“-Therapie ist eine schnelle chirurgische Versorgung (Evidenzgrad 1A) unter Beachtung des „damage control“-Konzeptes (Evidenzgrad 1B, 1C), eine gute klinische Diagnostik einschließlich Sonographie und Spiral-CT (Evidenzgrad 1C, 1B), eine schonende Beatmung möglichst ohne PEEP (Evidenzgrad 2C), mehrfache Bestimmungen des Hämatokrit im Verlauf (Evidenzgrad 1B), die Sicherung der Oxygenierung durch Volumentherapie (Evidenzgrad 2C), Bestimmung und Beachtung des Serumlaktatspiegels und des Basendefizits (Evidenzgrad 1B, 1C), die Aufrechterhaltung eines systolischen Blutdruckes von 80-100 mm Hg bis zur endgültigen Blutstillung, also „permissive Hypotension“ bei Sicherung eines Hämoglobin-Gehalts von 7-9g/dl (Evidenzgrad 2C), Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der Normothermie (Evidenzgrad 1C), angemessene Transfusion von Frischplasma und Sicherung eines Thrombozytengehaltes von < 50 000-100 000/µl (Evidenzgrad 2C), Aufrechterhaltung eines Fibrinogenspiegels von > 1g/l (Evidenzgrad 1C) sowie Applikation der Antifibrinolytika Tranexamsäure oder Aprotinin (Evidenzgrad 2C).

Erst nach der sicheren chirurgischen Kontrolle von Blutungen aus großen Gefäßen durch Ligatur oder Kompression sowie durch lokale Hämostyptika oder durch Embolisation kann die Applikation von rFVIIa hilfreich sein, um diffuse Blutungen aus kleinen Gefäßen zu stillen. Voraussetzung für die Wirksamkeit von rFVIIa sind folgende laborchemischen und klinischen Parameter: Hämatokrit > 24%, Thrombozyten > 50 000/µl, Fibrinogen > 0,5-1 g/l, pH > 7,2, Ca⁺⁺ > 0,8 mmol/l, Temperatur > 32° C.

Erst nach Auswertung der derzeit laufenden weltweiten, multizentrischen randomisierten, prospektiven Doppelblindstudie CONTROL zur Anwendung von rFVIIa im hämorrhagischen Schock und bei massiven Blutungen kann eine sichere Aussage zur Effektivität und Effizienz dieses hochwirksamen Gerinnungsfaktors gemacht werden.

Derzeit beruht die Applikation von rFVIIa weiterhin auf einer „off-label“-Indikation, die Entscheidung zur Anwendung als „Second-line“-Therapie ist immer eine Einzelfallentscheidung, die mit Kosten im Bereich von 5.000-7.000 Euro für einen 80 kg-Patienten verbunden ist.

Abschließende Zusammenfassung

Da die Evidenz aus klinischen Studien fehlt, dass der Einsatz des rFVIIa bei Massivtransfusionen für elektive Eingriffe das Outcome verbessert oder den Transfusionsbedarf senkt, kann für diese Indikation der Einsatz nur in seltenen Ausnahmesituationen oder nach entsprechender gezielter Gerinnungsdiagnostik empfohlen werden.

Für stumpfe Traumata gibt es lediglich eine Studie [1], die eine Reduktion des Transfusionsbedarfes deutlich belegt, für penetrierende Traumen war das nicht signifikant nachzuweisen. Für beide Indikationen hatte die Reduktion des Transfusionsbedarfes aber auf das Outcome keinen Einfluss.

Auf der anderen Seite ist die Therapie mit immensen Kosten verbunden und kann eine erhöhte Inzidenz an Thromboembolien verursachen, die in dieser Situation ▶

► eine geringer zu bewertende, aber beachtenswerte, weil potentiell letale Gefahr beinhaltet.

Literatur

1. Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PI, Rizoli S, Rossaint R, Axelsen M, Kluger Y. 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;59:8-15.
2. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Gordini G, Stahel PH, Hunt BJ, Komadina R, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent J-L and Rossaint R. Research : Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Critical care* 2007;11:R17:1-22.
3. Lodge JPA, Jonas S, Oussoultzoglou E, Malago M, Jayr C et al. Recombinant Coagulation Factor VIIa in Major Liver Resection: A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Clinical Trial. *Anesthesiology* 2005;102:269-75.
4. Ganguly et al. Recombinant factor VIIa: unregulated continuous use in patients with bleeding and coagulopathy does not alter mortality and outcome. *Clin Lab Haematol* 2006;28:309-12.
5. Dutton RP, McCunn M, Hyder M, D'Angelo M, O'Connor J, Hess JR, Scalea TM. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2004;57:709-18, discussion 718-19.
6. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, Lynn M. Recombinant activated FVII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001;51:431-438. discussion 438-439.
7. Martinowitz U, Michaelson M. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3:640-648.
8. Rossaint R, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Gordini G, Stahel PF, Hunt BJ, Neugebauer E, Spahn DR. Key issues in advanced bleeding care in trauma. *Shock* Volume 26(4), October 2006;26(4):322-331.
9. Vincent J-L, 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.
10. Hoyt David B. A clinical review of bleeding dilemmas in trauma. *Seminars in Hematology*, Vol 41, No 1, Suppl 1 (January), 2004;40-43.
11. Potenza B, Hoyt D, Coimbra R, Fortlage D, Holbrook T, Hollingsworth-Fridlund P. Trauma Research and Education Foundation. The epidemiology of serious and fatal injury in San Diego County over an 11-year period. *J Trauma* 2004;56:68-75.
12. D'Amico G, de Franchis R. Cooperative-Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599-612.
13. Hall TS, Brevetti GR, Skoultchi AJ, Sines JC, Gregory P, Spotnitz AJ. Re-exploration for hemorrhage following open heart surgery, differentiation on the causes of bleeding and the impact on patient outcomes. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;7:352-357.

14. Dutton, RP, Carson JL. Indications for early red blood cell transfusion. *J Trauma* 2006;60:S35-S40.
15. Spahn, DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma – Review article. *BJA* 2005;95:130-139.
16. MacLeod JB, Lynn M, Mckeeney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003;55:39-44.
17. Hardy JF, De Moerloose P, Samama M. Groupe d'interet en Hemostase Perioperatoire: Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can j Anaesth* 2004;51:293-310.
18. Guyatt G, Guttermann D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Philips B, Raskob G, Lewis SZ, Schunemann H. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest* 2006;129:174-81.
19. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999;(Nov 27); 354 (9193):1879.
20. Hedner U, Erhardtsen E. Potential role for rFVIIa in transfusion medicine. *Transfusion* 2002;42:114-124.
21. Ganguly S, Spengel K, Tilzer LL, O'Neal B, Simpson SO. Recombinant FVIIa: unregulated continuous use in patients with bleeding and coagulopathy does not alter mortality and outcome.
22. Filsoofi F, Castillo JG, Rahmanian PB, Scurlock C, Fischer G, Adama DH. Effective management of refractory postcardiotomy bleeding with the use of recombinant activated factor VII.
23. Levy HJ, Fingerhut A, Brott T, Langbakke HI, Erhardtsen 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;46:919-933
24. Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;Apr 18;(2):CD005011.
25. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic Adverse Events After Use of Recombinant Human Coagulation Factor VIIa. *JAMA* 2006;295: 293-298.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Gerhard Rump, D.E.A.A.
 Abteilung für Anästhesiologie, Intensivmedizin
 und Schmerztherapie
 BG-Unfallklinik Ludwigshafen
 Ludwig-Guttman-Straße 13
 67071 Ludwigshafen
 Deutschland
 Tel.: 0621 6810-8717
 Fax: 0621 6810-2603
 E-Mail: rump@bgu-ludwigshafen.de