

Therapie massiver Blutungen mit rekombinantem Faktor VIIa in der Abdominal- und Gefäßchirurgie bei Erwachsenen*

The use of recombinant factor VIIa for the treatment of massive haemorrhage following abdominal and vascular surgery in adults

C. von Heymann¹, T. Volk¹, C. Spies¹, S. Ziemer², D. Janssen³ und J. Koscielny⁴

¹ Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte (Direktorin: Prof. Dr. C. Spies)

² Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und pathologische Biochemie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (Direktor: Prof. Dr. R. Tauber)

³ Med-i-Scene Concept GmbH, Weisendorf

⁴ Institut für Transfusionsmedizin, Campus Charité Mitte, Berlin (Direktor: Prof. Dr. A. Salama)



► **Zusammenfassung:** Rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa) ist für die Behandlung der Hemmkörperhämophilie zugelassen. Die potente hämostatische Wirkung ist primär durch die massive Bildung von Thrombin an der Stelle der Gefäßverletzung zu erklären. Dies war die Ursache für eine große Anzahl von publizierten Erfahrungen in der operativen Medizin (sog. „off label use“). Die vorliegende Arbeit beschreibt den Wirkmechanismus, die Anwendung sowie potentielle Komplikationen und analysiert die publizierten Ergebnisse aus dem Bereich der Abdominal- und Gefäßchirurgie. Des Weiteren wird ein erfahrungsbasierter Algorithmus zur Therapie massiver Blutungen, der rFVIIa als Therapieoption einschließt, vorgestellt. Das Potential von rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa) zur Blutstillung bei abdominal- oder gefäßchirurgischen Patienten wird anhand von 13 Fallserien untersucht. Bei 46 von 57 Patienten (81 %) trat nach Gabe von rFVIIa zumindest eine Reduktion der Blutung ein. Bei Ansprechen auf rFVIIa überlebten 27 von 36 Patienten (75 %), während 9 von 10 Patienten ohne hämostatischen Effekt nach der Gabe von rFVIIa verstarben. Darüber hinaus ist die Angabe eines engen zeitlichen Zusammenhanges zwischen rFVIIa-Applikation und Blutstillung bei 4 der 17 publizierten Kasuistiken ein Indikator für die mögliche Wirksamkeit. Da randomisierte Studien zum Beleg der therapeutischen Effektivität von rFVIIa in diesem Fachgebiet nur für die Leberchirurgie vorliegen, fand rFVIIa in der Abdominal- und Gefäßchirurgie bislang vor allem seine Anwendung bei schweren Blutungen, die durch konventionelle Maßnahmen nicht beherrschbar sind.

Die Gabe von rFVIIa stellt unter Beachtung supportiver Massnahmen zur Verbesserung der Gerinnungsfunktion eine effektive Option zur Behandlung massiver Blutungen in der operativen Medizin dar. Neben der Effektivität der Therapie sollte der fehlende Indikationsschutz in diesem Bereich und die erhöhte Rate an arteriellen Thromboembolien in die Therapieentscheidung einfließen.

► **Schlüsselwörter:** Abdominalchirurgie – Gefäßchirurgie – Blutung – Rekombinanter Faktor VIIa.

► **Summary:** Recombinant activated factor VII (rFVIIa) is licensed for the treatment of haemophilia with inhibitors. The potent haemostatic effect is mainly due to a massive generation of thrombin at the site of vascular injury. This has resulted in a large body of publications describing the use of rFVIIa in refractory bleeding in surgical patients (off label use). This article describes the mode of action, the clinical use, potential complications and analyzes the published results from the fields of abdominal and vascular surgery. Furthermore, an experience-based, multimodal algorithm for the treatment of massive bleeding is introduced. The potential of recombinant factor VIIa (rFVIIa) to stop bleedings in abdominal or vascular surgery is investigated by 13 case series. At least a reduction of bleeding after application of rFVIIa was observed in 46 of 57 patients (81 %). In case of response to rFVIIa 27 of 36 patients (75 %) survived, whereas 9 of 10 patients without cessation of bleeding died. In addition, a close temporal relationship between the administration of rFVIIa and cessation of bleeding in 4 of 17 case reports published may indicate its potential efficacy. As randomized trials to prove efficacy of rFVIIa in the field of abdominal and vascular surgery only exist for liver surgery, so far rFVIIa preferably played a role in severe bleeding which cannot be controlled by conventional hemostatic therapy.

Recombinant factor VIIa is an effective therapeutic option for refractory bleeding in surgical patients when supportive means to improve haemostasis have been used. Besides the efficacy of this treatment, the lack of approval for these bleedings and the increased rate

* Rechte vorbehalten

- ▶ of arterial thromboembolic complications have to be considered before use of rFVIIa.
- ▶ **Keywords:** Abdominal Surgery – Vascular Surgery – Bleeding – Recombinant Factor VIIa.

Einleitung

Massive Blutungen bei abdominalchirurgischen Eingriffen treten bei ca. 2 - 5 % der Patienten auf [1]. Blutungskomplikationen können durch Gerinnungsstörungen verursacht oder verstärkt worden sein. Eine therapiebedürftige, erworbene Hämostasestörung wird häufig bei Massivtransfusionen (z. B. mehr als 10 Erythrozytenkonzentrat) in Folge von Verdünnungs- und Verbrauchskoagulopathie, Hyperfibrinolyse, Thrombozytopenie, Hypothermie und Citratüberschuss mit relativem Calcium-Mangel beobachtet. Nach Ausschöpfung aller konventionellen Maßnahmen stellt die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa, NovoSeven®) bei anhaltend unkontrollierbarer Blutung eine mögliche Therapieoption dar.

Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa)

rFVIIa wurde erstmals im Jahre 1996 zur Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A oder B mit Hemmkörpern gegen die Gerinnungsfaktoren VIII bzw. IX und für die erworbene Hämophilie zugelassen. Üblicherweise wird bei diesen Indikationen und im Falle der ebenfalls zugelassenen Therapie bei Thrombasthenie Glanzmann eine Dosis von 90 µg/kg Körpergewicht rFVIIa als Bolus gegeben. In der initialen Behandlung dieser kongenitalen Gerinnungsstörung sind weitere Bolusinjektionen in Abständen von zwei bis drei Stunden vorgesehen. Alternativ wird die Einzeldosis von 270 µg/kg Körpergewicht rFVIIa bei bestimmten Blutungen empfohlen. Eine geringere rFVIIa-Einzeldosis von 15 bis 30 µg/kg Körpergewicht alle vier bis sechs Stunden ist bei der Therapie von Blutungen bei angeborenem Faktor-VII-Mangel zugelassen und empfohlen. Die zugelassenen Indikationen geben Hinweise auf eine potentielle Wirksamkeit von rFVIIa bei einigen nicht zugelassenen Indikationen. So ist vor dem Hintergrund der Erfahrungen zur Thrombasthenie Glanzmann eine Blutstillung durch rFVIIa bei weiteren thrombozytär bedingten Gerinnungsstörungen denkbar.

Die zugelassenen Indikationen betreffen die Abdominalchirurgie eher selten. Eine US-amerikanische retrospektive Erhebung aus verschiedenen Fachdisziplinen ergab, dass 92 % der Patienten rFVIIa in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten erhielten. 62 %

der Patienten wurden wegen einer akuten Blutung mit rFVIIa behandelt, wobei chirurgische und gastrointestinale Blutungen am häufigsten waren (37 % und 31 % der Fälle) [2]. Unter den Bedingungen der umfangreichen Budgetierung im Gesundheitswesen sind die erheblichen Kosten von rFVIIa ein wichtiger Faktor bei der Entscheidung zur Anwendung. Für eine Beurteilung der Kosteneffizienz dieser Therapie sind daher pharmakoökonomische Berechnungen notwendig, in die Blutprodukte und intensivmedizinische Behandlungskosten sowie die Liegezeit im Krankenhaus eingehen müssen. Basierend auf einem Patientenkollektiv, das während der stationären Behandlung mehr als fünf Erythrozytenkonzentrate erhalten hatten, konnte ein hypothetisches Modell die Kosteneffektivität von rFVIIa aufzeigen, wenn mehr als 14 Erythrozytenkonzentrat transfundiert werden mussten [3]. In einer weiteren Publikation ist die Stillung einer Kolonblutung mit rFVIIa beschrieben worden, in der die Embolisation vergeblich versucht wurde, so dass auf die andernfalls notwendig gewordene operative Blutstillung und die hierdurch verursachten Kosten verzichtet werden konnte [4].

Rationale für die Gabe von rFVIIa bei schweren Blutungen

Faktor VIIa (FVIIa) besitzt eine Schlüsselrolle bei der Hämostase [5]. Die Wirkung von FVIIa beruht zunächst auf der Bindung an freiem Tissue Factor. Der F VIIa-Tissue-Factor-Komplex wird nur im Bereich einer Endothelverletzung gebildet, so dass eine lokale Hämostase über die nachfolgende Aktivierung der Faktoren IX und X und der Bildung von Thrombin resultiert. Nachfolgend aktiviert Thrombin Thrombozyten und die Faktoren V sowie VIII an der Verletzungsstelle. Die üblicherweise verwendeten rFVIIa-Dosen übersteigen die physiologischen FVIIa-Plasmakonzentrationen um ein Vielfaches, so dass diese Therapie nicht im Sinne einer klassischen Substitutionstherapie eines fehlenden oder mangelnden Gerinnungsfaktors, sondern als „pharmakologische“ Therapie zu verstehen ist. Hieraus resultiert ein zusätzlicher pharmakodynamischer Effekt: rFVIIa führt unabhängig von Tissue Factor zur Bildung von Faktor Xa direkt auf der Oberfläche der an der Verletzungsstelle aktivierten Thrombozyten, so dass lokal große Mengen an Thrombin und schließlich Fibrin entstehen. Ziel der rFVIIa-Therapie bei schweren Blutungen in der Abdominalchirurgie ist die zügige Blutstillung mit

- Verminderung weiterer Blutverluste,
- Reduktion des Transfusionsbedarfs,
- Vermeidung des hämorrhagischen Schocks mit konsekutivem Multiorganversagen und
- Verbesserung der Ausgangsbedingungen für eine eventuelle Re-Operation. ▶

1. Stufe

Massive Blutung*

- Blutungskontrolle mittels
- Operation/Embolisation
 - Substitution von Blutbestandteilen nach Monitoring (z.B. Thrombelastometrie, ggf. Aggregometrie bei Thrombozyteninhibitoren)
- Begleitmaßnahmen zur Korrektur von Gerinnungsdefekten (z.B. medikamentös induzierte) unter Beachtung der folgenden Parameter
 - Evtl. Hyperfibrinolyse behandeln
 - Hämatokrit (Ziel: > 24%)
 - Fibrinogen (Ziel: 150 mg/dl)
 - Körpertemperatur (Ziel: > 34°C)
 - Thrombozyten (Ziel: > 50.000/μl)
 - pH (Ziel: ≥ 7,2)
 - Ca⁺⁺-Spiegel > 1,0 mmol/l (v.a. bei FFP-Gabe, Citratzufuhr!)
 - Prothrombin-Spiegel (ggf. PPSB oder FFP zuführen!)

2. Stufe

Anhaltend massive Blutung*

- Kreislaufstabilisierung und Prävention des hämorrhagischen Schocks
- Blutungskontrolle mittels
 - Re-Operation
 - ca. 90 μg/kg rFVIIa, wenn Re-Operation nicht indiziert oder ohne Erfolg
- Fortsetzung
 - Konventionelle Therapie
 - Begleitmaßnahmen (s.o.)

3. Stufe

Anhaltend massive Blutung nach 1 Stunde trotz o.g. Maßnahmen

- Blutungskontrolle mittels
 - Wiederholung rFVIIa (ca. 90 μg/kg)
 - Packing
- Fortsetzung
 - Konventionelle Therapien
 - Begleitmaßnahmen unter Monitoring (s.o.)

* Hämostaseologischen Konsiliarius und Chirurgen kontaktieren

Abb. 1: Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus bei schwerer Blutung in der Abdominal- und Gefäßchirurgie.

▶ Therapie von schweren Blutungen mit rFVIIa

Aus dem Gebiet der Abdominal- und Gefäßchirurgie wurden seit dem Jahre 1999 Kasuistiken und zunehmend auch Fallserien zur Therapie schwere Blutungen mit rFVIIa publiziert (Tab. 1 und 2). Die publizierten Erfahrungen dokumentieren in der Regel Blutungen, bei denen vor rFVIIa-Gabe keine Blutstillung gelang. Die berichteten Operationen repräsentieren die Bandbreite größerer Interventionen in diesen Fachgebieten. Besonders häufig sind

- Aortenaneurysma-Operationen [22,24,27,30,32-35],

- Pankreasresektionen [10-12,22,25,31,33,35] und
- Kolonresektionen [8,22,26].

Die überwiegende Anzahl der in **Tabelle 1** dargestellten Patienten erhielt zwischen 70 und 120 μg/kg Körpergewicht rFVIIa als Erstdosis (Bereich: 17 bis 135 μg/kg). Eine Wirkung von rFVIIa wurde in 16 von 17 der als Kasuistik publizierten Fälle festgestellt, während in einem Fall nur das Überleben des Patienten berichtet wird [21]). Bis zu drei rFVIIa-Boli waren zur Blutstillung bzw. Stabilisierung notwendig. Die Ansprechrate lässt sich eher anhand von Fallserien ab- ▶

Tab. 1: Kasuistiken zur Therapie von schweren Blutungen mit rFVIIa bei abdominal- oder gefäßchirurgischen Patienten ohne bekannte angeborene Gerinnungsstörungen.

Erstautor, Jahr	Alter, Geschlecht	Operation, Blutungsquelle, Sonstiges	Indikation für rFVIIa	rFVIIa-Dosis	Wirksamkeit
Romero-Castro 2004 [6]	53 Jahre, männlich	Endoskopische Sphinkterektomie	Anhaltende Blutung aus der Papilla	70 µg/kg	Blutstillung innerhalb von 12 Min.
Viot 2000 [7]	59 Jahre, männlich	Drei Laparotomien bei blutendem Duodenalulkus	Anhaltende Blutungen trotz operativer Maßnahmen und Tranexamsäure	90 µg/kg alle 2 Std. über 21 Std.	Rückgang der Blutungen (rFVIIa in Kombination mit Octreotid)
White 1999 [8]	1) 22 Jahre, weiblich 2) 62 Jahre, männlich	1) Kolonresektion wegen Blutungen bei Morbus Crohn 2) Kolonresektion wegen Blutungen bei T-Zell-Lymphom	1) Anhaltende Post-OP-Blutungen trotz Tranexamsäure und DDAVP 2) Anhaltende Blutungen trotz Re-Laparotomie	1) 2 x 90 µg/kg 2) 2 x 90 µg/kg	1) Blutstillung 2) Blutstillung, jedoch Tod wegen Multiorganversagen
Hsieh 2007 [9]	77 Jahre, männlich	Rektale Blutung, Zeuge Jehovah's	Keine OP und keine Transfusion möglich	90 µg/kg	Blutungsstopp nach ca. 3 Stunden
Svartholm 2002 [10]	50 Jahre, weiblich	Pankreasnekrose und -pseudozyste, Verletzung der Milzarterie bei Endoskopie, Pankreasresektion, subtotale Gastrektomie, Splenektomie.	Anhaltende Blutung aus Pankreas trotz FFP, PCC, Desmopressin, Antithrombin, Fibrinogen, Tranexamsäure und Aprotinin nach 5 Std.)	2 x 120 µg/kg (2. Dosis nach 5 Std.)	Blutstillung nach zweiter Dosis
Wardliczek 2003 [11]	43 Jahre, männlich	Splenektomie und Nekrektomie bei akuter Pankreatitis	Anhaltende Blutungen aus Drainagen	40 µg/kg und 80 µg/kg nach 4 Std.	Reduktion der Drainageblutungen
Holcomb 2003 [12]	45 Jahre, männlich	Nekrotisierende Pankreatitis und explorativer Laparotomie mit Debridement einer Pankreasnekrose	Intraoperative Blutung bei Hypothermie, Azidose, Koagulopathie, septischem Schock. Massivtransfusionen während und nach der OP	120 µg/kg	Blutstillung
Schuster 2003 [13]	55 Jahre, männlich	Hämorrhagische Pankreatitis, abdominelles Kompartiment-Syndrom	Anhaltende Blutungen nach Hämatomexzision	3x 100 µg/kg	Blutstillung
Michalska-Krzanowska 2003 [14]	33 Jahre, männlich	Nierenresektion	Anhaltende Blutung trotz chirurgischer Intervention und Packing	17 µg/kg	Blutstillung
Gielen-Wijffels 2004 [15]	51 Jahre, männlich	Nierentransplantation	Schwere intraabdominale Blutung 3 Tage post OP, andauernde hämodynamische Instabilität trotz Re-Operation	70 µg/kg	Stabilisierung der Hämodynamik und des Hämoglobinwertes
Dunkley 2003 [16]	15 Jahre, weiblich	Nierentransplantation	Intraoperative, multiple Blutungen, durch konventionelle Maßnahmen nicht zu stillen	135 µg/kg	Sofortige Reduktion der Blutungen
Sander 2004 [17]	65 Jahre, männlich	Nierentransplantation, Thrombektomie bei V. iliaca communis und V. cava Thrombose	Massive intraoperative Blutung	30 µg/kg	Blutstillung nach Gabe von rFVIIa
Raux 2005 [18]	56 Jahre, männlich	Aortobifemorale Bypass-Revision, Vortherapie mit Aspirin und Clopidogrel	Anhaltende Blutung trotz FFP, Thrombozyten, Fibrinogen und Aprotinin sowie erneuter OP	90 und 15 µg/kg nach 2 Std.	Blutstillung; erneute Blutung gestillt mit 90 µg/kg rFVIIa
Cheng 2006 [19]	64 Jahre, männlich	Axillo-femorale Bypass	Anhaltende Blutung trotz Relaparotomie, FFP, Thrombozyten, Normothermie	100 µg/kg	Schnelle Stabilisierung, keine weiteren Transfusionen notwendig
Danilos 2003 [20]	45 Jahre, weiblich	Resektion von 2 großen extraperitonealen Sarkomen im Becken	Lebensbedrohliche intraperitoneale Blutung mit multiplen Blutungsstellen in der Notfalllaparotomie	80 µg/kg	Blutstillung 10 Minuten nach Injektion
Nagarsheth 2007 [21]	52 Jahre, weiblich	OP bei uterinem Leiomyosarkom, Zeugin Jehovah's	Intraoperativer Blutverlust von 2.500 ml, Hb 2,5 g/dl	90 µg/kg	Überleben der Patientin

Abkürzungen: rFVIIa: rekombinanter Faktor VIIa; FFP: Gerinnungsaktives Frischplasma; PCC: Prothrombinkomplexkonzentrat.

Tab. 2: Fallserien zur Therapie von schweren Blutungen mit rF VIIa bei abdominal- oder gefäßchirurgischen Patienten ohne bekannte vorbestehende Gerinnungsstörungen.

Publikation	Anzahl Patienten (Gesamtkollektiv)	Intestinaltrakt	Pancreas	Milz	Aorta	Sonstiges	Summe	rF VIIa-Dosis (µg/kg)	Reduktion oder Stillung der Blutung nach rF VIIa	Überlebende
O'Connell 2003, Laffan 2005 [22, 23]	40	5	1	2	3		11	Gesamtkollektiv: < 70: n=14 70 – 90: n=10] ≥ 90: n=16	10 von 11	Keine Angabe
Clark 2004 [24]	10	1	2		3		3	1 x 90 bis 101	1 von 3	0 von 3
Mayo 2004 [25]	13	1	2			Cholezystektomie: 1	4	67.5 – 90 (ggf. 2. und 3. Gabe à 2,4 mg)	3 von 4	3 von 4
Aggarwal 2004 [26]	40	1					1	2 x 90	0 von 1	0 von 1
Manning 2005 [27]	8				6		6	1 – 2 x 40	5 von 6	4 von 6
Vilstrup 2006 [28]	11	1					1	1 x 33,3	1 von 1	1 von 1
Haas 2005 [29]	5					Rupturierte venöse Fehlbildung: 1 Laparoskopische Cholezystektomie: 1	2	1 x 80 – 120	2 von 2	2 von 2
Biss 2006 [30]	36	1	2	2	4	Leberhämatom nach Cholezystektomie: 1	8	3 x 30 oder 1 – 5 x 90	5 von 8	2 von 8
Grounds 2006 [31]	45	3	1 (+ Duodenum)			Leberruptur: 1 Leberhämatom: 1 Nierentransplantation: 1 Adipositas per magna: 1	8	Gesamtkollektiv: Median: 1 x 90 Bereich: 1 – 9 x 34 – 120	8 von 8	5 von 8
Accaoui 2006 [32]	17				4		4	Keine Angabe	Keine Angabe	4 von 4
Bowles 2006 [33]	18		1		2	Lebertransplantation: 1	4	Keine Angabe	Keine Angabe	1 von 4
Brandsborg 2006 [34]	13	1			1	Lebermetastase: 2 Metastasiertes Kolon-Ca: 1	5	16 – 60	4 von 5	4 von 5
McMullin 2006 [35]	18	≥1	≥1		≥1	Retropertoneale Anlage zentraler Venenkatheter: ≥1	8	Gesamtkollektiv: Mittelwert: 100 ± 20	7 von 8	7 von 8
Summe	274	≥14	≥6	4	≥24	≥13	65		46 von 57 (81 %)	33 von 54 (61 %)

► schätzen, da diese im Vergleich zu Kasuistiken weniger anfällig für die Selektion von erfolgreich behandelten Patienten sind. In den in **Tabelle 2** aufgeführten Fallserien lag die initiale rFVIIa-Dosis überwiegend zwischen 70 und 120 µg/kg. In der Regel wurden in den Fallserien nicht ausschließlich abdominal- oder gefäßchirurgischen Kollektive beobachtet, so dass letztendlich 65 von 274 publizierten Verläufen für die Auswertung relevant sind.

Da kontrollierte Studien zur therapeutischen Anwendung in der Abdominalchirurgie fehlen, ist der formale Evidenzgrad gering und entspricht einer Expertenmeinung (Evidenzgrad C). Wegen des in vier Fällen dokumentierten engen zeitlichen Zusammenhanges zwischen der Gabe von rFVIIa und dem Sistieren der Blutung [6,16,17,20] sowie der Ansprechrate von 81 % (46 von 57 diesbezüglich auswertbaren Patienten) in den Fallserien (**Tab. 2**) scheint rFVIIa eine effektive therapeutische Option für die Behandlung von schweren Blutungen in der Abdominal- und Gefäßchirurgie darzustellen.

In den Fallserien, in denen die Mortalität der Patienten angegeben worden war, lag die Überlebensrate bei 61 % (33 von 54 Patienten). Die weitere Analyse zeigt, dass bei neun Patienten zwar die Blutung mit rFVIIa gestillt wurde, ein letaler Verlauf aber letztendlich nicht verhindert werden konnte:

- 4 Todesfälle nach Multiorganversagen [24,30]
- 1 letaler Verlauf bei anhaltender hämodynamischer Instabilität und erforderlicher Applikation inotroper Substanzen [27]
- 4 Todesfälle ohne Angabe der Ursache [25,31].

Damit bestand im Falle des Ansprechens auf rFVIIa eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 75 % (27 von 36 Patienten). Dagegen überlebte nur einer von 10 Patienten (9 %), deren Blutung mit rFVIIa nicht gestillt werden konnte [25].

Behandlungsalgorithmus

Während das Potenzial von rFVIIa, refraktäre Blutungen zu stillen, in der Literatur publiziert ist, bleibt die Frage der Anwendung im konkreten Einzelfall eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte. Besonders wichtig ist die Identifikation geeigneter Patienten und die Bestimmung des optimalen Einsatzzeitpunktes von rFVIIa. Der in **Abbildung 1** dargestellte Behandlungsalgorithmus stellt hierzu ein Modell dar, welches auf eigenen klinischen Erfahrungen basiert und frühere Empfehlungen berücksichtigt [36]. Wünschenswert wären eine weitergehende Absicherung dieses Modells und der Beleg einer Reduktion der Morbidität und Mortalität in randomisierten Studien. An dieser Stelle ist jedoch zu beachten, dass die Effektivität hämostatischer Medikamente bei vital be-

drohliche Blutungen unter anderem aus ethischen Gründen nur schwer in randomisierten Studien untersucht werden kann, weshalb diese Studien häufig bei Eingriffen mit einem hohen Blutungsrisiko bzw. erhöhten Blutverlusten durchgeführt werden.

Die folgenden Erkenntnisse sind bei Anwendung des Behandlungsalgorithmus mit rFVIIa von essentieller Bedeutung (die vorgestellten Grenzwerte sind als anzustrebende Minimalwerte anzusehen). Vor Beginn der Therapie muss eine systemische oder lokale Hyperfibrinolyse adäquat behandelt sein und die Möglichkeit der chirurgischen (z. B. packing) und interventionellen Blutstillung (coiling) geprüft worden sein:

- Eine zu späte Anwendung kann den Behandlungserfolg gefährden.
- Bei moribunden Patienten mit infauster Gesamtkonstellation ist die Anwendung von rFVIIa nicht sinnvoll.
- Vor Gabe von rFVIIa sollten Korrekturen einer Azidose (Ziel: pH \geq 7,2), des Fibrinogens (Ziel: 150 mg/dl), der Thrombozytenzahl (Ziel: \geq 50.000/µl) und des Hämatokritwertes (Ziel: $>$ 24 %) angestrebt werden [24,25,36]. Zudem ist die Anhebung des Prothrombins als Substrat des Thrombins essentiell. Jedoch fehlen dafür anzustrebende Zielbereiche.

Eine Azidose verringert die Effektivität von rFVIIa [2], so dass deren Ausgleich von kausaler Bedeutung für die Effektivität hämostatischer Therapie ist. Dagegen ist die Wirkung von rFVIIa bei Hypothermie weniger beeinträchtigt [37]. Dennoch ist eine normwertige Körpertemperatur grundsätzlich vorteilhaft für die Hämostase und den Effekt von rFVIIa [2,37].

Thromboembolische Komplikationen bei einer Therapie mit rFVIIa

Auf Basis der bisherigen Anwendungserfahrungen aus mehr als 10 Jahren sind Nebenwirkungen von rFVIIa mit einer Häufigkeit von weniger als 1 pro 1.000 Standarddosen zu erwarten. Wie bei jeder prokoagulatorischen Substanz sollte ein besonderes Augenmerk auf thromboembolische Ereignisse gerichtet werden. Eine Metaanalyse von 15 placebokontrollierten Studien, in denen insgesamt 1.279 Patienten rFVIIa erhielten, ergab eine Thromboserate von 6,5 % nach Gabe von rFVIIa im Vergleich zu 4,8 % unter Placebo [38]. Eine signifikante Steigerung des Risikos für thromboembolische Ereignisse wurde in keiner dieser Studien festgestellt. Allerdings traten arterielle Thromboembolien in der Phase-II-Studie zur Therapie intrazerebraler Blutungen mit 16 Ereignissen (5 %) im Vergleich zu Placebo (kein Ereignis) signifikant häufiger auf ($p = 0,01$) [39]. Aufgrund der Auswertung der thromboembolischen Komplikationen aller placebo-kontrollierten Studien nicht-hämophiler Patienten wurde eine sig- ►

- nifikant höhere arterielle Thromboembolierate der rFVIIa-behandelten Patienten (5,6 % vs. 3,0 %) beschrieben, was im Mai 2009 eine Änderung der deutschen Fachinformation mit Hinweis auf die erhöhte arterielle Thromboembolierate zur Folge hatte [40]. Bei Krankheiten mit vermehrter Expression von Tissue Factor besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien. Dies könnte auf Patienten mit Sepsis, Quetschverletzungen, fortgeschrittener Atherosklerose oder disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) zutreffen. Bei gleichzeitiger Gabe von rFVIIa und aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentraten wurden thromboembolische Komplikationen beobachtet [41,42]. Die eventuell erhöhte Thromboseneigung durch Vorerkrankungen oder die Vortherapie mit prokoagulatorisch wirksamen Medikamenten sollte bei der Nutzen/Risikoabwägung berücksichtigt werden, stellt jedoch keine generelle Kontraindikation für die Gabe von rFVIIa dar [36].

Fazit

Randomisierte Studien zum Beleg der therapeutischen Wirksamkeit von rFVIIa bei schweren Blutungen in der Abdominal- oder Gefäßchirurgie liegen nicht vor. Allerdings verdeutlichen 13 Fallserien mit 65 Patienten und 17 Kasuistiken das therapeutische Potential von rFVIIa in diesen Bereichen der Chirurgie, so dass die Anwendung von rFVIIa rechtzeitig in Betracht gezogen werden sollte, wenn konventionelle Maßnahmen zur Therapie einer schweren Blutung versagt haben.

Interessenkonflikt

Christian von Heymann, Sabine Ziemer, Thomas Volk und Jürgen Koscielny erklären, dass sie Referentenhonorar von Novo Nordisk Pharma GmbH erhalten haben. Christian von Heymann und Claudia Spies erklären, dass sie an einer von Novo Nordisk gesponsorten Multicenterstudie teilgenommen haben. Detlev Janssen erklärt, dass seine Firma, die Med-i-Scene Concept GmbH, Honorare von Novo Nordisk Pharma GmbH für Tätigkeiten als unabhängiger Medical Advisor erhalten hat und eine inhaltlich ungebundene Unterstützung im Zusammenhang mit der Ausarbeitung dieses Manuskripts.

Literatur

- Bergqvist D.** Low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery. *Br J Surg* 2004;91:965-974.
- MacLaren R, Weber LA, Brake H, Gardner MA, Tanzi M.** A multicenter assessment of recombinant factor VIIa off-label usage: Clinical experiences and associated outcomes. *Transfusion* 2005;45:1434-1442.
- Loudon B, Smith MP.** Recombinant factor VIIa as an adjunctive therapy for patients requiring large volume transfusion: a pharmacoeconomic evaluation. *Intern Med J* 2005;35:463-467.
- Mitchell JG, Speake WJ, Russell NK, Girling K, Armitage NC.** Recombinant factor VIIa: A useful tool for life-threatening colonic bleeding. Report of a case. *Dis Colon Rectum*, 2007;50:2238-2240.
- Hoffman M, Monroe DM.** A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:958-965.

Kernaussagen:

- Die Anwendung von rFVIIa bei schweren Blutungen in der Abdominal- oder Gefäßchirurgie ist in verschiedenen Kasuistiken und Fallserien als effektiv und sicher beschrieben worden.
- rFVIIa kann als zusätzliche therapeutische Option in Erwägung gezogen werden, wenn eine schwere Blutung gegenüber konventionellen Therapiemaßnahmen refraktär war (Evidenzgrad C).
- Die Sicherheit ist nach den bisherigen klinischen Erfahrungen und einigen placebokontrollierten Studien gut, wenngleich ein erhöhtes Thromboembolierisiko für bestimmte Patienten vermutet wird.
- Vor der Anwendung sind im konkreten Einzelfall Möglichkeiten der chirurgischen Blutstillung (inklusive Packing) und der Substitution von Blutprodukten sowie die Gabe von konventionellen, gerinnungsaktiven Medikamenten zu prüfen.
- Vor der Gabe von rFVIIa sollten eine bestehende Azidose und Hyperfibrinolyse behandelt, ein Mangel an Fibrinogen und eine Thrombozytopenie korrigiert sowie der Hämatokritwert angehoben werden.

6. Romero-Castro R, Jimenez-Saenz M, Pellicer-Bautista F, Herrerias-Gutierrez JM. Refractory bleeding after endoscopic sphincterotomy: a new indication for recombinant factor VII therapy? *Am J Gastroenterol* 2004;99:2063-2065.

7. Vlot AJ, Ton E, Mackaay AJC, Kramer MHH, Gaillard CAJM. Treatment of a severely bleeding patient without preexisting coagulopathy with activated recombinant factor VII. *Am J Med* 2000;108:421-422.

8. White B, McHale J, Ravi N, Reynolds J, Stephens R, Moriarty J, et al. Successful use of recombinant F VIIa (Novoseven) in the management of intractable post-surgical intra-abdominal hemorrhage. *Br J Hematol* 1999;107:677-678.

9. Hsieh A, Cheong I. Use of recombinant activated factor VII in a Jehovah's Witness patient. *Am J Emerg Med* 2007;25:1085.e1-1085.e2.

10. Svartholm E, Annerhagen V, Lanne T. Treatment of bleeding in severe necrotizing pancreatitis with recombinant factor VIIa. *Anesthesiology* 2002;96:1528.

11. Wordliczek J, Serednicki W, Grabowska I, Szczepanik AM, Nowak W, Popiela T. Letter to the editor. *Pancreas* 2003;26:101-102.

12. Holcomb JB, Neville HL, Fischer CF, Hoots K. Use of recombinant F VIIa for intraperitoneal coagulopathic bleeding in a septic patient. *Curr Surg* 2003;60:423-427.

13. Schuster R, Lee SJ, Rink D. Treatment of bleeding in severe hemorrhagic pancreatitis with recombinant factor VIIa. *Am Surg* 2003;69:1017-1018.

14. Michalska-Krzanowska G, Sajdak R, Stasiak-Pikula E. Effects of recombinant factor VIIa in haemorrhagic complications of urological operations. *Acta Haematol* 2003;109:158-160.

15. Gielen-Wijffels SE, van Mook WN, van der Geest S, Ramsay G. Successful treatment of severe bleeding with recombinant factor VIIa after kidney transplantation. *Intensive Care Med* 2004;30:1232-1234.

16. Dunkley SM, Mackie F. Recombinant factor VIIa used to control massive haemorrhage during renal transplantation surgery; vascular graft remained patent. *Hematology* 2003;8:263-264.

17. Sander M, von Heymann C, Kox WJ, Spies CD, Turk I, Loening SA, et al. Recombinant factor VIIa for excessive bleed- ►

- ing after thrombectomy prior to kidney transplantation. *Transplantation* 2004;77:1912-1913.
- 18. Raux M, Chiche L, Vanhille E, Riou B.** Recombinant activated factor VII to control massive post operative bleeding after septic aortobifemoral grafting. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:805-807.
- 19. Cheng CA, Ho AM.** Use of recombinant activated factor VII after axillofemoral bypass grafting. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:375-378.
- 20. Danilos J, Goral A, Paluszkiwicz P, Przesmycki K, Kotarski J.** Successful treatment with recombinant factor VIIa for intractable bleeding at pelvic surgery. *Obstet Gynecol* 2003;15:1172-1173.
- 21. Nagarsheeth NP, Shander A, Malovany R, Tzeng J, Ibrahim I.** Bloodless Surgery in a Jehovah's Witness Patient with a 12.7-kg Uterine Leiomyosarcoma. *Journal of Surgical Education* 2007;64:212-219.
- 22. O'Connell NM, Perry DJ, Hodgson AJ, O'Shaughnessy DF, Laffan MA, Smith OP.** Recombinant F VIIa in the management of uncontrolled hemorrhage. *Transfusion* 2003;43:1711-1716.
- 23. Laffan MA, Tait RC, Blatný J, Espersen K, Grabowska I, Loch-Bakońska L, et al.** Use of recombinant activated factor VII for bleeding in pancreatitis - A case series. *Pancreas* 2005;30:279-284.
- 24. Clark AD, Gordon WC, Walker ID, Tait RC.** 'Last-ditch' use of recombinant factor VIIa in patients with massive haemorrhage is ineffective. *Vox Sang* 2004;86:120-124.
- 25. Mayo A, Misgav M, Kluger Y, Geenberg R, Puzner D, Klausner J et al.** Recombinant activated factor VII (NovoSeven™): addition to replacement therapy in acute, uncontrolled and life-threatening bleeding. *Vox Sang* 2004;87:34-40.
- 26. Aggarwal A, Malkovska V, Catlett JP, Alcorn K.** Recombinant activated factor VII (rFVIIa) as salvage treatment for intractable hemorrhage. *Thrombosis Journal* 2004;2:9.
- 27. Manning BJ, Hynes N, Courtney DF, Sultan S.** Recombinant factor VIIa in the treatment of intractable bleeding in vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:525-527.
- 28. Vilstrup H, Markiewicz M, Biesma D, Brozovic VV, Laminoga N, Malik M et al.** Recombinant activated factor VII in an unselected series of cases with upper gastrointestinal bleeding. *Thromb Res* 2006;118:595-601.
- 29. Haas T, Innerhofer P, Kuhbacher G, Fries D.** Successful reversal of deleterious coagulopathy by recombinant factor VIIa. *Anesth Analg* 2005;100:54-58.
- 30. Biss TT, Hanley JP.** Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in intractable haemorrhage: use of a clinical scoring system to predict outcome. *Vox Sang* 2006;90:45-52.
- 31. Grounds RM, Seebach C, Knothe C, Paluszkiwicz P, Smith TS, Kasal E et al.** Use of recombinant activated factor VII (NovoSeven) in trauma and surgery: analysis of outcomes reported to an international registry. *J Intensive Care Med* 2006;21:27-39.
- 32. Accaoui RE, Isma'eel H, Khalil PB, Taher A.** A review of the off-label use of recombinant activated factor VII in a developing country tertiary care center. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17: 647-650.
- 33. Bowles KM, Callaghan CJ, Taylor AL, Harris RJ, Pettigrew GJ, Baglin TP, Park GR.** Predicting response to recombinant factor VIIa in non-haemophilic patients with severe haemorrhage. *Br J Anaesth* 2006;97:476-481.
- 34. Brandsborg S, Sorensen B, Poulsen LH, Ingerslev J.** Recombinant activated factor VIIa in uncontrolled bleeding: a haemostasis laboratory study in non-haemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006;17:241-249.
- 35. McMullin NR, Kauvar DS, Currier HM, Baskin TW, Pusateri AE, Holcomb JB.** The clinical and laboratory response to recombinant factor VIIa in trauma and surgical patients with acquired coagulopathy. *Curr Surg* 2006;63:246-251.
- 36. 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:R120.
- 37. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM, Hoffmann M.** The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma* 2003;55:886-891.
- 38. von Heymann C, Jonas S, Spies C, Wernecke KD, Ziemer S, Janssen D, Koscielny J.** Recombinant factor VIIa for the treatment of bleeding in major abdominal surgery including vascular and urological surgery: a review and meta-analysis of published data. *Crit Care* 2008;12:R14.
- 39. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al.** Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777-785.
- 40. NovoSeven.** Fachinformation Mai 2009.
- 41. Bui JD, Despotis GD, Trulock EP, Patterson GA, Goodnough LT.** Fatal thrombosis after administration of activated prothrombin complex concentrate in a patient supported by extracorporeal membrane oxygenation who had received activated recombinant factor VII. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:852-854.
- 42. Levi M, Peters M, Büller HR.** Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systematic review. *Crit Care Med* 2005;33:883-890.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Christian von Heymann, DEAA
 Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt
 operative Intensivmedizin
 Charité-Universitätsmedizin Berlin
 Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte
 Augustenburger Platz 1,
 13353 Berlin, Deutschland
 Tel.: 030 450651071
 Fax: 030 450551909
 E-Mail: christian.von_heyman@charite.de

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 1/2010)

1. Welche Antwort ist falsch?

Rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa) ist für folgende Indikationen zugelassen:

- Kongenitale Hämophilie mit Hemmkörpern
- Thrombasthenie Glanzmann
- Dilutionskoagulopathie
- FVII-Mangel
- Erworbene Hemmkörper-Hämophilie

2. Welche Antwort ist richtig?

- rFVIIa wird ausschließlich im indikationsgeschützten Bereich eingesetzt
- Bei Blutungen in der operativen Medizin ist rFVIIa unwirksam
- Bei gastrointestinalen Blutungen und aus dem Bereich der Viszeralchirurgie liegen derzeit keine Erfahrungen mit rFVIIa vor
- rFVIIa wurde mit Erfolg bei schweren Blutungen in der operativen Medizin eingesetzt
- Die überwiegenden Erfahrungen mit rFVIIa stammen aus dem nicht indikationsgeschützten („off label use“) Bereich

3. Welche Antwort ist richtig?

Der Wirkmechanismus von rFVIIa beruht auf

- rFVIIa bildet einen Komplex mit Thrombin
- die therapeutisch verabreichten Dosen von rFVIIa führen zu einer Normalisierung der Plasmaspiegel
- rFVIIa aktiviert im Gegensatz zu Thrombin Thrombozyten sowie die Faktoren V und VIII
- rFVIIa bildet einen Komplex mit Tissue Factor, welcher über die Aktivierung von FIX und X zur Bildung von Thrombin führt
- analog zum Wirkmechanismus am verletzten Endothel ist rFVIIa auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten auch nur im Komplex mit tissue factor wirksam.“

4. Welche Antwort ist falsch?

- Die erfolgreiche Stillung einer Blutung durch die Gabe eines Gerinnungsfaktors wie rFVIIa kann den Transfusionsbedarf senken
- Die frühzeitige Blutstillung kann die Folgen des hämorrhagischen Schocks vermeiden
- Die Therapie mit rFVIIa bedarf aufgrund der Kosten und der potentiellen Nebenwirkungen einer individuellen Kosten-Nutzen-Bewertung
- Die Gabe von rFVIIa ersetzt einen defizienten Gerinnungsfaktor und ist insofern als eine klassische Substitutionsbehandlung zu betrachten
- Die erforderliche Dosis von rFVIIa zur erfolgreichen Behandlung ist derzeit nicht noch nicht ermittelt

5. Welche Antwort ist falsch?

- Zahlreiche Fallberichte beschreiben eine erfolgreiche Anwendung bei Pankreasresektionen
- Für Aortenaneurysma-Operationen liegen bislang nur negative Erfahrungen mit rFVIIa vor
- In den meisten publizierten Kasuistiken aus der Allgemein- und Gefäßchirurgie wurde eine Dosis von 70-120 µg/kg eingesetzt
- Es wurden bis zu drei Boli rFVIIa verabreicht
- Mittlerweile liegen neben Kasuistiken auch Fallserien zur Anwendung von rFVIIa vor

6. Welche Antwort ist richtig?

- Bislang liegen aus der Allgemeinchirurgie (mit Ausnahme der Leberchirurgie) zahlreiche prospektive Untersuchungen vor
- Die Anwendung von rFVIIa in der Allgemeinchirurgie kann als gut untersucht gelten
- Der Evidenzgrad zur Anwendung von rFVIIa in der Allgemeinchirurgie ist A (sehr hoch)
- Bislang konnte kein Zusammenhang zwischen der Anwendung von rFVIIa und einer erfolgreichen Blutstillung beobachtet werden
- In den Fallserien aus der Allgemeinchirurgie lag das Ansprechen (Rückgang oder Sistieren der Blutung) auf die Gabe von rFVIIa bei ca. 80 %

7. Welche Antwort ist falsch?

- Der vorgestellte diagnostische Algorithmus beruht ausschließlich auf den „globalen“ Parametern der Gerinnung (Quick und aPTT)
- Modernes „Point of Care“-Monitoring spielt in diesem Algorithmus eine Rolle
- Die Körpertemperatur ist für die Optimierung der Gerinnungssituation wichtig
- rFVIIa ist ein Behandlungsschritt in diesem Algorithmus
- „Packing“ ist eine chirurgische Therapieoption zur Behandlung von refraktären Blutungen

8. Welche Antwort ist richtig?

Die sogenannten „Begleitmaßnahmen“ zur Optimierung der Hämostase (Gerinnungsfunktion) umfassen:

- Korrektur einer bestehenden Azidose auf einen pH-Wert > 7,2
- Anheben der Thrombozyten auf einen Wert > 150.000/µl
- Anheben des Fibrinogen-Spiegels auf mindestens 350 mg/dl
- Anheben des Calcium-Spiegels auf mindestens 1,5 mmol/l
- Transfusion von Erythrozytenkonzentraten mit einem Ziel-HK > 35 %

9. Welche Antwort ist richtig?

- Der richtige Zeitpunkt der Gabe von rFVIIa beim blutenden Patienten ist noch unklar
- Bei der Therapie von rFVIIa sind thromboembolischen Komplikationen ausgeschlossen
- rFVIIa sollte beim blutenden Patienten frühestmöglich, noch vor Gabe anderer gerinnungsaktiver Produkte gegeben werden
- rFVIIa wirkt in jedem Fall auch ohne Substituierung von anderen gerinnungsaktiven Produkten
- rFVIIa ist auch bei sog. chirurgischen Blutungen indiziert

10. Welche Antwort ist falsch?

- Thromboembolische Komplikationen sind eine schwere Komplikation der Therapie mit Gerinnungsfaktorenkonzentraten, z. B. rFVIIa
- Unter Therapie mit rFVIIa treten keine thromboembolischen Komplikationen auf
- Beim „off label use“ ist eine höhere Thromboembolierate für rFVIIa im Vergleich zu Placebo nachweisbar und in der Fachinformation beschrieben
- Krankheiten, die mit einer vermehrten Expression von Tissue Factor einhergehen, haben ein höheres Risiko thromboembolischer Komplikationen, wenn mit rFVIIa therapiert wird
- Bei gleichzeitiger Gabe von rFVIIa und aktivierten Prothrombinkomplexpräparaten sind thromboembolische Komplikationen beschrieben worden. ■