

**Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie der  
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin**

**Die Rolle von rekombinant hergestelltem Gerinnungsfaktor VIIa in  
der Leberchirurgie**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Susanne Ohnesorge, geb. am 26. Januar 1981

in Berlin

Gutachter:           1. Prof. Dr. S. Jonas  
                          2. Priv.-Doz. Dr. H.-P. Lemmens  
                          3. Prof. Dr. med. F. von Weizsäcker

Datum der Promotion:       18. September 2009

### **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich meine Doktorarbeit «**Die Rolle von rekombinant hergestelltem Gerinnungsfaktor VIIa in der Leberchirurgie**» selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe und, dass ich alle von anderen wörtlich übernommenen Stellen, wie auch die sich an die Gedanken anderer Autoren eng anlehnenden Ausführungen meiner Arbeit, besonders gekennzeichnet und die Quellen nach den mir angegebenen Richtlinien zitiert habe.

## **Danksagung**

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Sven Jonas für die Betreuung dieser Arbeit. Frau Dr. med. Tiedtke von der Firma Novonordisk gilt mein besonderer Dank, da sie einen wesentlichen Beitrag zur Aufarbeitung der Daten geleistet hat. Vielen Dank an die Station 21 des Virchow Klinikums für die Unterstützung sowie an Inge Uhl und Kirstin Ohnesorge. Meinem Freund Fabian Schüßler möchte ich danken, er hat mich in die Geheimnisse von Word und Excel eingeführt. Mein herzlicher Dank geht an meine Eltern, die mir das Medizinstudium, diese Promotion und ein wundervolles Leben ermöglicht haben.

## Abkürzungsverzeichnis

BHK-Zellen	baby hamster kidney Zellen
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	fresh frozen plasma
F-Test	fisher´s exact Test
FVII: C	Faktor VII-Plasmaaktivität
GvHD	Graft versus Host disease
HAS	Arteria hepatica Stenose
HAT	Arteria hepatica Thrombose
HCC	Hepatocellular Carcinoma
ICU	Intensivstation
ITS	Intensivstation
LTx	Lebertransplantation
MCB	Master cell bank
OLT	orthotope Lebertransplantation
OP	Operation
pdFVIIa	plasma derived factor VIIa
PTT	Prothrombin-time
RBC	Red blood cells
rFVIIa	rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor VIIa
TF	Tissue factor
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRALI	Transfusions related acute lung injury
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
VCS	Vena cava Stenose
VCT	Vena cava Thrombose

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	11
1.1	Die orthotope Lebertransplantation	11
1.1.1	Indikationen und Dringlichkeit zur Lebertransplantation	11
1.1.2	Operatives Verfahren der orthotopen Lebertransplantation	12
1.1.3	Postoperative Komplikationen der LTx	14
1.2	Die Leberteilesektion	17
1.2.1	Indikationen zur Leberteilesektion	17
1.2.2	Operatives Verfahren der Leberteilesektion	17
1.2.3	Komplikationen nach Leberteilesektion	19
1.3	Blutgerinnung	20
1.3.1	Gerinnungsmodell	20
1.3.2	Auswirkungen des Leberversagens auf die Blutgerinnung	21
1.3.3	Auswirkungen der rFVIIa Substitution auf die Gerinnungskaskade	21
1.4	Auswirkungen des Blutverlustes und intraoperative Substitution bei Lebertransplantation und Leberteilesektion	22
1.4.1	Lebertransplantation	22
1.4.2	Leberteilesektion	22
1.4.3	Transfusionsbedingte Risiken und deren Inzidenz	23
1.5	Faktor VIIa	24
1.5.1	Geschichte zur Anwendung des rFVIIa	24
1.5.2	Aminosäuresequenz	25
1.5.3	Rekombinante Herstellung des Faktor VIIa	25
1.5.4	Kosten	26
1.6	Thema	27
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	28
2.1	Hepatektomie-Studie	29
2.1.1	Studiendesign der Hepatektomie-Studie	29
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien der Hepatektomie-Studie	30
2.1.3	Hauptziele der Hepatektomiestudie	31
2.1.4	Nebenziele der Hepatektomie-Studie	32
2.1.5	Studienverlauf Hepatektomiestudie	33

2.2	OLT-Studie	36
2.2.1	Studiendesign der OLT-Studie	36
2.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien der OLT-Studie	37
2.2.3	Hauptziele der OLT-Studie	38
2.2.4	Nebenziele der OLT-Studie	39
2.2.5	Studienverlauf OLT	40
2.3	Abbruchkriterien beider Studien	43
2.4	Studienmedikation	43
2.5	Besonderheiten beider Studienprotokolle bezüglich Blutverlusten und Substitution	44
2.6	Technische Verfahren	45
2.6.1	Randomisierung und Verblindung	45
2.6.2	Statistische Methoden	45
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	47
3.1	Ergebnisse der Studie zur Einmalgabe von rFVIIa bei Hepatektomie	47
3.1.1	Patientendemographie	47
3.1.2	Studienpopulation	48
3.1.3	Ergebnisse des primären Studienziels	49
3.1.4	Ergebnisse der sekundären Studienziele	50
3.1.5	Sicherheitsanalyse der Hepatektomiestudie	58
3.2	Ergebnisse der Studie zur repetitiven Gabe von rFVIIa bei OLT	62
3.2.1	Patientendemographie	62
3.2.2	Studienpopulation	63
3.2.3	Organspenderdetails	65
3.2.4	Applikation der Studienmedikation	65
3.2.5	Ergebnisse des primären Studienziels: Menge an verabreichtem Erythrozytenkonzentrat	66
3.2.6	Ergebnisse der sekundären Studienziele	67
3.2.7	Sicherheitsanalyse der OLT-Studie	78
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	85
4.1	Effizienzanalyse der Gabe von rFVIIa in der Leberchirurgie	85
4.1.1	Effizienzanalyse der präoperativen Einmalgabe von rFVIIa bei Hemihepatektomie	85
4.1.2	Effizienzanalyse der repetitiven Gabe von rFVIIa bei OLT	89
4.2	Sicherheitsanalyse	93
4.2.1	Sicherheitsanalyse der präoperativen Einmalgabe von rFVIIa bei Hemihepatektomie	93
4.2.2	Sicherheitsanalyse der repetitiven Gabe von rFVIIa bei OLT	94
4.2.3	Beurteilung der Bolusinjektion von rFVIIa	95
4.2.4	Beurteilung der repetitiven Gabe von rFVIIa bei OLT	96
4.3	Fehlerquellen	98

4.4	Mögliche Indikationsgebiete	98
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	99
5.1	Zusammenfassung der Hepatektomiestudie	99
5.2	Zusammenfassung der OLT-Studie	100
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	101

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 (2): Dringlichkeitsstufen bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation .....	11
Tabelle 2 (44): Auftreten von Infektionen pro transfundierter Blutkonserve .....	24
Tabelle 3: Ablauf und Untersuchungsschritte der Hepatektomiestudie.....	33
Tabelle 4 (53*): Ermittlung des Child-Turcotte-Scores .....	37
Tabelle 5: Ablauf und Untersuchungsschritte der OLT-Studie .....	40
Tabelle 6: Intraoperative Transfusionsgrenzen.....	44
Tabelle 7: Ausgangsprofil der Studienteilnehmer der Hepatektomiestudie.....	48
Tabelle 8: Zeitlicher Zusammenhang der EK-Gabe.....	51
Tabelle 9: Anzahl der Patienten, die intra- und perioperativ FFP erhalten haben .....	52
Tabelle 10: Blutverlust und Drainagevolumen bei Hemihepatektomie.....	53
Tabelle 11: Hämatokritwerte vor und nach Hemihepatektomie .....	54
Tabelle 12: Intraoperativer Gesamtvolumenersatz an Kristalloiden und Kolloiden.....	55
Tabelle 13:Konzentration von FVII im Plasma in U/ml .....	57
Tabelle 14: Ergebnisse der D-Dimer-Konzentration .....	59
Tabelle 15: Darstellung der Verteilung von unerwünschten Ereignissen in den drei Studienarmen .....	61
Tabelle 16: Patientendaten und Ausgangsprofil der Studienteilnehmer: Repetitive Gabe von rFVIIa bei OLT ...	64
Tabelle 17: EK-Transfusionen im zeitlichen Zusammenhang.....	67
Tabelle 18 Verabreichung der unterschiedlichen Transfusionsprodukte während der intra-und perioperativen Phase .....	69
Tabelle 19: Menge an perioperativ verabreichten Transfusionsprodukten.....	71
Tabelle 20: Hämatokritwerte vor und nach OLT .....	72
Tabelle 21: Intra- und postoperativer Blutverlust.....	73
Tabelle 22: Operationsdauer entsprechend den einzelnen Operationsphasen .....	75
Tabelle 23: FVII: C im Plasma.....	77
Tabelle 24: Verteilung der unerwünschten Ereignisse.....	81
Tabelle 25: Unerwünschte Ereignisse, die in möglichem Zusammenhang mit rFVIIa-Gabe stehen .....	82

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Lebersegmente (25).....	17
Abbildung 2: Zellbasiertes Blutgerinnungsmodell nach Jurlander et al. (34).....	20
Abbildung 3: Aminosäuresequenz nach Jurlander et al. (34).....	25
Abbildung 4: Ablauf und wichtigste Untersuchungsschritte während der Hepatektomiestudie .....	29
Abbildung 5: Ablauf und wichtige Untersuchungsschritte während der OLT Studie .....	36
Abbildung 6: Diagramm zur Darstellung der Formation der Studienpopulation der Hepatektomie-Studie .....	47
Abbildung 7: Anzahl der Patienten, die intraoperativ EK erhalten haben.....	49
Abbildung 8: Konzentrationsverlauf des FVII während der Hepatektomie .....	56
Abbildung 9: Diagramm zur Darstellung der Formation der Studienpopulation der OLT-Studie.....	62
Abbildung 10: Darstellung der Medianwerte der Menge an verabreichtem EK in ml.....	66
Abbildung 11: Anzahl der Patienten, die intra- und perioperativ kein Erythrozytenkonzentrat erhielten.....	68
Abbildung 12 Studienmedikationskonzentration während orthotoper Lebertransplantation .....	76

# 1 Einleitung

## 1.1 Die orthotope Lebertransplantation

### 1.1.1 Indikationen und Dringlichkeit zur Lebertransplantation

Die Indikationen zur Lebertransplantation sind vielfältig. Die verschiedenen Formen der chronischen Leberzirrhosen sind mit 28,5% die häufigsten Ursachen, die zur Lebertransplantation führen. Die zugrunde liegenden Erkrankungen bei der chronischen Leberzirrhose reichen von den posthepatischen Zirrhosen (HBV, HCV, HDV) über die alkoholtoxische Leberzirrhose, primär biliäre Zirrhose, Autoimmunhepatitis, chronisches Budd-Chiari-Syndrom, nichtalkoholische Steatohepatitis (NSAH) bis zur kryptogenen Leberzirrhose. Cholestatiche Erkrankungen, wie beispielsweise die primär sklerosierende Cholangitis stellen 20% der zur Lebertransplantation führenden Indikationen. Neoplasien, wie das hepatozelluläre Karzinom, Adenomatose der Leber, das Hämangiomendothelium machen 18% der Transplantationsursachen aus. Auf die metabolischen und genetischen Erkrankungen entfallen 7,5%. Im Einzelnen handelt es sich um folgende Erkrankungen: M. Wilson, Hämochromatose, Alpha-1-Antitrypsinmangel, M. Gaucher, Glykogenose Typ I, primäre Oxalurie, Transthyretin-Amyloidose, familiäre Hypercholesterinämie. 10% der Indikationen fallen auf Anlagestörungen, infektiöse Ursachen und akutes Leberversagen. Unter Anlagestörungen fallen beispielsweise die polyzystische Lebererkrankung und das Caroli-Syndrom, unter die infektiösen Ursachen die Echinokokkose. Akutes Leberversagen, traumatisch, toxisch oder viral bedingt, ist die dringlichste Indikation zur Lebertransplantation <sup>1</sup>.

Eine Listung zur Transplantation sollte spätestens dann erfolgen, wenn die Leberfunktion derart eingeschränkt ist, dass die Lebenserwartung unter zwei Jahren beträgt, bzw. ein Leberversagen absehbar oder eingetreten ist (siehe hierzu Definitionen der Dringlichkeitsstufen bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation, die bei der Meldung bei Eurotransplant und Aufnahme auf die Warteliste Verwendung finden, Tabelle 1 (2)). Die Lebertransplantation ist am erfolgreichsten bei Patienten mit geringen Komorbiditäten unter 65 Jahren, die rechtzeitig auf die Warteliste aufgenommen werden und frühzeitig ein passendes Spenderorgan erhalten <sup>1</sup>.

Dringlichkeitsstufe	Definition	Durchschnittliche Wartezeit
T1 "high urgency"	akutes Leberversagen	0 bis 7 Tage
T 2	akutes auf chronisches Leberversagen	14 bis 150 Tage
T 3	chronisches Leberversagen	350 bis 650 Tage
T 4	chronisches Leberversagen ohne Komplikationen	über 550 Tage

Tabelle 1 (2): Dringlichkeitsstufen bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation

## 1.1.2 Operatives Verfahren der orthotopen Lebertransplantation

Zur Leberspende akzeptiert werden prinzipiell alle Patienten, die anamnestisch lebergesund sind. Voraussetzung ist das Vorliegen des Hirntodes. Die Leberparameter (Cholestaseparameter, Leberfunktions- und Lebersyntheseparameter) müssen normal sein, eventuell werden leicht erhöhte Werte toleriert. Kontraindikationen für die Leberspende sind im Einzelnen: maligne Tumoren, systematische Infektionen (Sepsis), HIV-Infektion, ein vorliegender i.v.-Drogenabusus, Hepatitis B und C, die Ausnahme stellt die besondere Dringlichkeit dar, in diesem Fall kann ein HbsAg-positives, bzw. HCV-positives Spenderorgan einem Patienten mit gleicher Erkrankung transplantiert werden. Weitere Erkrankungen des Spenders, wie beispielsweise ein Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Schockzustände etc. müssen im Einzelnen abgewogen werden <sup>2</sup>.

Bei der Spenderorganentnahme erfolgt standardisiert zunächst die makroskopische Beurteilung des Spenderorgans nach Farbe, Konsistenz, Größe und Form. Bei Unsicherheiten kann ein Biopsat entnommen werden, das per Schnellschnittdiagnostik auf den Fettgehalt der Leberzellen untersucht wird. Ein Organ mit einem Fettgehalt >50% wird in der Regel nicht akzeptiert, da in diesem Bereich schon von einer Funktionseinschränkung des Organs auszugehen ist. Es folgt die Darstellung des Leberhilus: A. hepatica, A. gastroduodenalis, A. lienalis, Pfortader und Gallengang. Anschließend wird die Cholezystektomie durchgeführt. Das Organ sollte mit ausreichenden Gefäßlängen abgesetzt werden. Das Spenderorgan wird vorzugsweise durch Druckperfusion mit UW- oder HTK-Bretschneider Lösung gefüllt <sup>2</sup>. Die Ischämiezeit sollte die Dauer von 12 bis maximal 20 Stunden nicht überschreiten, da durch Verkürzen dieser Zeit die initiale Transplantatfunktion deutlich besser ist.

Vor der Operation erfolgt die so genannte backtable-Präparation. Sie beinhaltet die Darstellung der A. hepatica und des Truncus coeliacus mit Ligatur und Übernähung von Gefäßabgängen des zu transplantierenden Organs. Im Bereich der V. cava werden Venenzuflüsse wie die rechte Nebennierenvene und Zwerchfellvenen übernäht oder ligiert <sup>2</sup>.

Die Lebertransplantation umfasst drei wichtige Stadien: präanhepatische Phase, anhepatische Phase und postanhepatische Phase. Die präanhepatische Phase stellt die Organentnahme des Empfängers dar. In der anhepatischen Phase ist das „alte Organ“ entnommen, mittels eines extrakorporalen Kreislaufsystems erfolgt in dieser Zeit die Umgehung der Blutzirkulation durch die Leber sowie die Anastomosierung der einzelnen Gefäße und Strukturen. In der letzten Phase der Operation erfolgt die Reperfusion des Spenderorgans, von nun an spricht man von der postanhepatischen Phase. Gerinnungsstörungen und Blutverluste bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen machen sich entsprechend dieser drei Phasen der Transplantation bemerkbar <sup>2</sup>.

### 1.1.2.1 Präanhepatische Phase

In der präanhepatischen Phase kommt es zur Empfänger-Hepatektomie, die im Einzelnen folgendermaßen abläuft: zunächst werden V. axillaris und V. femoralis über Inzisionen in Axilla und Leiste dargestellt, sie dienen später dem Anschließen des veno-venösen Bypasses. Nach Eröffnung des Abdomens wird das zu entfernende Organ freipräpariert.

Im Einzelnen erfolgen: Mobilisation des linken Leberlappens, Darstellung der suprahepatischen V. cava, Darstellung und Ligatur der A. hepatica propria bzw. der A. hepatica dextra und sinistra (15-20% der Fälle akzessorische linke und/ oder rechte Leberarterie), Darstellung und Freilegung der A. hepatica communis inklusive der A. gastroduodenalis, Absetzen des Ductus cysticus sowie des Ductus choledochus nahe des Leberhilus. Das Einlegen von Kathetern für den veno-venösen Bypass in die V. femoralis, die V. axillaris und die V. portae sorgt als femoro-porto-axillärer Bypass für die Umleitung des Mesenterialvenenblutes, des Blutes aus den unteren Extremitäten und der Nieren zur V. axillaris. Anschließend kann das Organ aus dem Retroperitoneum herausgelöst werden, unter Absetzen der sub- und suprahepatischen V. cava sowie der weiteren Gefäße. Dies sollte unter Schonung der Nebenniere passieren, dieser Locus stellt nämlich eine potentielle Blutungsquelle dar <sup>2</sup>.

In dieser ersten Phase der Operation steht das chirurgische Trauma im Vordergrund, es entsteht durch die Eröffnung der Bauchhöhle, sowie durch das Absetzen einer Vielzahl von Gefäßen. Während dieser Phase kommt es meist zu milden Blutverlusten, die in erster Linie durch die chirurgische Technik und den Gerinnungsstatus des Patienten verursacht werden <sup>3</sup>.

### *1.1.2.2 Anhepatische Phase*

Es folgt die Anastomosierung, die bei orthotoper Lebertransplantation folgendermaßen aussieht: End-zu-End-Anastomosierung von supra- und infrahepatischer V. cava, Anastomosierung des Truncus coeliacus des Spenders auf die A. hepatica communis am Konfluenz der A. gastroduodenalis sowie eine End-zu-End-Anastomosierung der Pfortader. Die Gallenganganastomose erfolgt in Seit-zu-Seit-Technik (zur Verringerung gallenwegsbedingter Komplikationen) mit der eventuellen Einlage einer T-Drainage. Vor Freigabe der infra- und suprahepatischen Cava-Anastomose werden ca. 500 ml Blut über die V. cava abgelassen, um u.a. die Konservierungslösung aus dem Organ zu entfernen. Diese Maßnahme erübrigt sich falls das Organ zuvor mit Ringer-Lactat, Albumin oder Caroliner-Rinse gespült wurde <sup>2</sup>.

In diesem Operationsabschnitt werden weiter keine größeren Blutverluste beobachtet. Die meisten Gefäße sind zu diesem Zeitpunkt abgeklemmt. Trotzdem ist anzumerken, dass in dieser Zeit weder die Elimination von Gerinnungsfaktoren, noch die der Inhibitoren stattfindet <sup>4,5</sup>.

### *1.1.2.3 Postanhepatische Phase*

Entscheidend ist nun in dieser Phase die Reperfusion des transplantierten Organs. Hier kann es zu erheblichen Gerinnungsabnormalitäten kommen, die innerhalb von Minuten nach Reperfusion zu unkontrollierbaren, diffusen Blutungen führen können <sup>6</sup>. Sichtbare Blutungsquellen werden übernäht, es folgen Drainageanlagen sowie der Wundverschluss entsprechend den Bauchwandschichtenn <sup>2</sup>.

Möglicherweise lassen sich die Gerinnungsabnormalitäten nach Reperfusion durch Thrombozyten, die sich im Transplantat verfangen haben erklären. Experimentell konnte ein 55%-iger Thrombozytengradient zwischen Leberarterien und Venen nachgewiesen werden <sup>7</sup>.

Eine deutlich erhöhte Fibrinolyse scheint aber der wichtigste und entscheidende Faktor für Blutungen bei Lebertransplantation zu sein, die üblicherweise 60 Minuten nach Reperfusion deutlich abnimmt, es sei denn, die Transplantatfunktion ist schlecht <sup>7</sup>.

### 1.1.3 Postoperative Komplikationen der LTx

#### 1.1.3.1 Gallenwegskomplikationen

Gallenwegskomplikationen stellen die häufigste Ursache postoperativer Komplikationen dar, sie werden bei 5 bis 50% der transplantierten Patienten beobachtet. Galleleck im Bereich der Anastomose, Cysticusstumpfsuffizienz und Stenosen im Anastomosenbereich sind die häufigsten Gründe für diese Art der Komplikationen, wobei die niedrigste Inzidenz bei Seit-zu-Seit-Anastomosierung zu finden ist.

Die Diagnostik erfolgt frühpostoperativ mittels T-Drain-Darstellung, später mittels perkutaner transhepatischer Cholangiographie (PTC) <sup>2</sup>.

#### 1.1.3.2 Infektionen

Die häufigsten Infektionen nach Lebertransplantation sind Pneumonien, Harnwegsinfekte und aufsteigende Cholangitiden. Da die Patienten immunsupprimiert werden, ist dies eine der gefürchtetsten Komplikationen. Deshalb gilt die Patienten so kurz wie möglich zu beatmen, so früh wie möglich den Blasenkatheter zu entfernen und so früh wie möglich mit dem enteralen Kostaufbau zu beginnen.

Bei jedem Verdacht auf eine Infektion sollte eine eingehende mikrobiologische Diagnostik erfolgen <sup>2</sup>.

#### 1.1.3.3 Nachblutung

Die Inzidenz von Nachblutungen wird in der Literatur mit 10 bis 15% angegeben. Ursächlich für frühpostoperative Nachblutungen ist neben der Anastomoseninsuffizienz, die Verletzung des Spenderorgans, Verletzung der rechten Nebenniere sowie Blutungen aus unterbundenen Abgängen kleinerer Gefäße. Ebenso ist eine unzureichende Transplantatfunktion, die eine zu geringe Herstellung von Gerinnungsfaktoren nach sich zieht, eine der häufigen Blutungsursachen. Betroffen sind vor allem Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose und Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation an Komplikationen litten. Weitere Risikofaktoren für das Auftreten von Nachblutungen sind Thrombozytopenien, Thrombozytenfunktionsstörungen und Koagulopathien.

Die Diagnostik der Nachblutung erfolgt vor allem mittels regelmäßiger sonographischer Kontrollen im postoperativen Verlauf <sup>2</sup>.

### 1.1.3.4 Gefäßkomplikationen und deren Inzidenz nach LTx

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Gefäßkomplikationen dargestellt und erläutert. Klinisch äußern sich diese Komplikationen von einem leichten Anstieg der Leberenzyme bis hin zur fulminanten Verschlechterung der Transplantatfunktion. In der Diagnostik spielt die Farbduplexsonographie eine zentrale Rolle. Die Therapie besteht, je nach Ursache, in einer Ballondilatation, Thrombektomie, gegebenenfalls sogar in der Retransplantation<sup>2</sup>.

#### 1.1.3.4.1 A. hepatica-Stenose und A. hepatica-Thrombose

Die häufigsten Gefäßkomplikationen betreffen mit 66% die A. hepatica<sup>8</sup>. Verschlüsse innerhalb der ersten zwei Wochen nach Lebertransplantation enden oft in fulminantem Leberversagen mit konsekutiven Multiorganversagen<sup>9</sup>. Neben einem Parenchymschaden an der transplantierten Leber kann es auf Grund einer arteriellen Minderperfusion auch zu Heilungsstörungen im Bereich der Gallengänge kommen. Je nach Grad der Ischämie bilden sich Stenosen oder Lecks am Gallengang aus<sup>10,11</sup>.

Frühpostoperativ auftretende hämodynamisch wirksame Stenosen der A. hepatica sind seltener als Thrombosen. Sie haben nicht in gleichem Maße lebensbedrohlichen Charakter, stellen jedoch eine ernsthafte Komplikation dar, die in der Mehrzahl der Fälle Therapiemaßnahmen erforderlich macht. Die Inzidenz der HAS wird in der Literatur zwischen 1,2 und 12% angegeben<sup>9,12</sup>. Verantwortlich für das Entstehen von HAS sind vor allem technische Fehler wie stenosierend genähte Anastomosen, Rotationsfehler oder Knickbildungen der Spenderarterien<sup>13</sup>.

Die Inzidenz der HAT liegt zwischen 4 und 20%<sup>8,13,14</sup>. Schon 1989 diskutierten Yanaga et al. über nicht-chirurgische Ursachen, die zu einer HAT führen. Diese Annahme ist inzwischen durch diverse Studien belegt worden. Als operativ-technisch unabhängige Parameter, die in der Genese arterieller Komplikationen eine Rolle spielen werden in der Literatur ein erhöhter postoperativer Hämatokrit, Transfusionen von Blutprodukten (insbesondere von EKs und FFPs), das Unterlassen einer postoperativen antikoagulatorische Therapie, unterschiedliche Konservierungslösungen und persistierende Abstoßungsreaktionen angegeben<sup>13</sup>.

Bei arteriellen Komplikationen stehen drei Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung Beobachtung, Revaskularisierung und Retransplantation.

#### 1.1.3.4.2 Pfortaderthrombose und Pfortaderstenose

Die Pfortader trägt beim Gesunden mit ca. 80% zur Blutversorgung der Leber bei<sup>15</sup>. Bei chronisch leberkranken Patienten kommt es zu einem reduzierten portalen Blutfluss durch die Leber. Als Zeichen der schweren portalen Hypertension kommt es zur Ausbildung der typischen Umgehungskreisläufe, wie beispielsweise der Entstehung von Ösophagusvarizen. Darüber hinaus kann eine portale Hypertension wegen der verringerten Flussgeschwindigkeit zu Pfortaderthrombosen führen. Für die Lebertransplantation sind prä- und postoperative Pfortaderkomplikationen von Bedeutung. Unter präoperativen Pfortaderkomplikationen versteht man Veränderungen der anatomischen Situation, im Einzelnen: Pfortaderthrombosen und chirurgische oder endovaskuläre Shunts. Postoperative Pfortaderkomplikationen sind Pfortaderthrombose und Pfortaderstenose.

Als Ursache für Pfortaderthrombosen kommen technische, anatomische und medizinische Gründe in Frage. Bei den PT spricht man von frühen und spätaufretenden Thrombosen. Die frühe Pfortaderthrombose entsteht Tage bis Wochen nach Lebertransplantation. Sie führt zu einem rapiden Einbruch der Leberfunktionsparameter sowie zu einem Anstieg der intrazellulären und mitochondrialen Leberenzyme<sup>16</sup>. Spät auftretende Pfortaderthrombosen, also Wochen bis Monate nach der Transplantation, führen oft erst zu unspezifischen Symptomen. Langfristig entstehen auf Grund des erhöhten portalvenösen Drucks wieder Umgehungskreisläufe mit ihren möglichen Komplikationen. Die Inzidenz der Pfortaderthrombose liegt zwischen 1 und 7%<sup>14, 17, 18</sup>. Die Therapie besteht in der Thrombektomie mit Reanastomose, in schweren Fällen bleibt nur die Retransplantation.

Die Pfortaderstenose ist eine sehr seltene Komplikation, deren Inzidenz in der Literatur ca. 1,9% beträgt<sup>14</sup>. Die Symptomatik reicht vom Zufallsbefund bis zum Transplantatversagen, vor allem sind aber die Folgen der portalen Hypertension zu finden. Therapeutisch kommen interventionelle radiologische Verfahren wie Dilatationen und Stents über eine transhepatische Pfortaderpunktion in Frage<sup>19</sup>.

#### 1.1.3.4.3 V. cava

Der venöse Abfluss des Blutes aus der Leber erfolgt beim Gesunden über die drei Vv. hepaticae und einigen Venen aus dem Lobus caudatus über die V. cava inferior. Die V. cava-Thrombose (VCT) und die V. cava-Stenose (VCS) entstehen durch große Unterschiede der Gefäßlumina von Spender und Empfänger<sup>20</sup>. Sie äußern sich klinisch durch die Folgen der Stauung als bilaterale Beinödeme und je nach Höhe des Verschlusses mit zum Teil massivem Aszites. Ist die obere Cavaanastomose betroffen, kommt es zur Leberschwellung und Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion. Bereits initial zeigt sich eine verminderte Urinausscheidung bis hin zum Sistieren der Nierentätigkeit<sup>21</sup>. Die postoperative VCT ist eine eher seltene Komplikation, sie wird in der Literatur mit Werten zwischen 0,6 und 6% beschrieben<sup>14, 20</sup>. Die postoperative Stenose der V. cava inferior tritt mit einer Inzidenz zwischen 0,5 und 6,9% auf<sup>14, 19</sup>. Die Therapie ist abhängig von der klinischen Symptomatik. Bestehen keine oder nur marginale Einschränkungen der Funktion von Leber und Niere kann die Kontrolle des Befundes ausreichen<sup>22</sup>. Bei klinisch relevanten Stenosen ist neben der operativen Revision die angiographische Dilatation möglich. Die Therapie der V. cava Komplikationen muss vor allem an der oberen Cavaanastomose sobald als möglich durchgeführt werden, da sonst mit irreversiblen Schäden am Transplantat zu rechnen ist<sup>20</sup>.

## 1.2 Die Leberteileresektion

### 1.2.1 Indikationen zur Leberteileresektion

Die Hemihepatektomie gilt derzeit als sicherstes und effektivstes Verfahren zur Behandlung des HCCs, von Fernmetastasen des kolorektalen Karzinoms und für einzelne Patienten, die an einer Leberzirrhose erkrankt sind<sup>23</sup>. Das hepatozelluläre Karzinom ist eine der häufigsten malignen Erkrankungen weltweit mit einer Inzidenz von 1 Mio. neuen Fällen pro Jahr<sup>24</sup>.

Die Kriterien für einen kurativen Ansatz eines großen hepatozellulären Karzinoms sollten sein: guter Allgemeinzustand des Patienten, gute kardiopulmonale Belastbarkeit, gute Nierenfunktion, Child-Pugh A oder B sowie die auf einen Leberlappen begrenzte Tumorausbreitung<sup>24</sup>.

### 1.2.2 Operatives Verfahren der Leberteileresektion

Die Nomenklatur der verschiedenen Techniken, die bei der Leberteileresektion angewandt werden ist leider nicht einheitlich. Im Folgenden soll eine der gültigen Nomenklaturen dargestellt und erläutert werden.

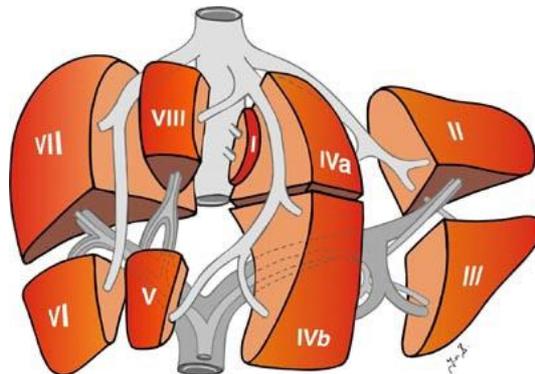


Abbildung 1: Darstellung der Lebersegmente (25)

Unter einer rechtsseitigen Hepatektomie versteht man die Resektion des rechten Leberlappens im Verlauf der Cava-Gallenblase-Linie. Es werden die Segmente V, VI, VII und VIII reseziert. Bei der erweiterten rechtsseitigen Hepatektomie, auch Trisegmentektomie rechts genannt, werden zusätzlich die Segmente IV und I entfernt.

Die linksseitige Hepatektomie entfernt die Segmente II, III und IV, die Durchtrennungsebene ist die Cava-Gallenblasen-Linie.

Bei der lateralen Segmentektomie links ist das Ligamentum falciforme die Resektionsebene, es werden die Segmente II und III reseziert.

Ferner sind anatomiegerechte periphere Segmentresektionen, beispielsweise II, V, VI oder VII, möglich<sup>26</sup>.

Die hiläre, anatomiegerechte Hemihepatektomie rechts beginnt mit der Eröffnung des Bauchsitus und Freipräparation der Leber. Zur Ortung des jeweiligen Segmenthilus, bzw. zum Auffinden tiefer liegender eventuell kleiner Metastasen und Prozessen kommt die intraoperativ angewandte Sonographie (IOUS) zum Einsatz. Dann werden schrittweise die Leitstrukturen innerhalb des Ligamentum hepatoduodenale dargestellt. In dieser Operationsphase besteht die Möglichkeit, die Blutzufuhr der lebersorgenden Gefäße mittels einer Tourniquet, so genanntes Pringle-Manöver, zu drosseln. Die gesunde Leber kann, ohne einen Nachteil zu erleiden, 40 bis 50 Minuten ohne Blutzufuhr auskommen. Im Allgemeinen wird mit der Anschlingung der A. hepatica communis begonnen, dann folgt die Mobilisation des Duodenum und schließlich werden Hauptgallengang und A. hepatica propria dargestellt. Es werden Ductus cysticus und A. cystica durch Ligaturen durchtrennt. Ist dies passiert, wird der darunter liegende Pfortaderstamm sichtbar und bis zu seiner hilären Aufzweigung dargestellt. Der rechte Hauptast wird ligiert und durchtrennt. Anschließend erfolgt die Darstellung des oberen Leberhilus. Hier müssen die in die V. cava mündenden Lebervenen bzw. die entsprechenden Zuflüsse abgesetzt werden<sup>26</sup>.

Schließlich erfolgt die Resektion des rechten Leberlappens, es bieten sich zwei Möglichkeiten an: 1.) der allseits mobilisierte rechte Leberlappen wird nach links und kaudal geklappt, sodass die kurzen in die V. cava einstrahlenden kleinen Gefäße separat nach Ligaturen getrennt werden können. Hierbei besteht die Gefahr der Kompression der V. cava mit vollständiger Drosselung des venösen Rückflusses. 2.) Risikoärmer gestaltet sich die von ventral nach dorsal entlang der Cava-Gallenblasenlinie vorgenommene Resektion. Entlang dieser Linie wird die Glisson-Kapsel mittels Diathermienadel inzidiert und dann das Gewebe mit dem Ultraschalldissektor zerteilt. Diese Methode hat den großen Vorteil, dass das Leberparenchym gezielt durchtrennt wird und der entstandene Zelldetritus gleichzeitig abgesaugt werden kann. Selbst kleinste Lebergefäße und Gallengänge werden dabei nicht zerstört, sondern sichtbar gemacht. Es entsteht eine plane Resektionsfläche, die für eine ungestörte Wundheilung essenziell ist. Anschließend erfolgt die sorgfältige Blutstillung, bis sich die Kreislaufverhältnisse stabilisiert haben. Um das Risiko einer revisionspflichtigen Nachblutung so gering wie möglich zu halten, wird die Resektionsfläche teilweise mit Fibrinkleber und/ oder Kollagenvlies abgesichert. Eine weitere Möglichkeit zur Blutstillung besteht in der Benutzung eines Argonbeamers. Gegebenenfalls wird der Gallengang mit einer Drainage versorgt. Nach der Einlage von ein bis zwei Drainagen, die rechts lateral ausgeleitet werden, ist der Eingriff beendet. Es erfolgt der schichtweise Wundverschluss.

Die Indikation für die hiläre Hemihepatektomie links ist seltener gegeben. In den meisten Fällen genügt die partielle Resektion. Wegen der besseren Zugänglichkeit der linken Leberhälfte ist diese Operation insgesamt einfacher. Ansonsten ähnelt dieser Eingriff der rechten Hemihepatektomie mit der Ausnahme, dass statt die in die rechte Leberhälfte laufenden Gefäße, die linksversorgenden Gefäße abgesetzt werden. Dies sind im Einzelnen A. hepatica sinistra und V. hepatica sinistra, sie werden zunächst ligiert, dann abgesetzt<sup>26</sup>.

Eine nicht-zirrhatische Leber kann eine Resektion von bis zu 80% ihres gesamten Volumens tolerieren und regeneriert sich binnen eines Jahres auf eine 75%-ige Funktion zurück<sup>24</sup>.

### 1.2.3 Komplikationen nach Leberteileresektion

Für das gehäufte Auftreten von Komplikationen nach Leberteileresektionen werden ein über 20-minütiges Pringle-Manöver, die Ausdehnung der Leberresektion sowie Bluttransfusionen von über 600 ml verantwortlich gemacht. Die Mortalität noch im Krankenhaus liegt zwischen 5 und 8%, die Morbidität, also das Auftreten von Komplikationen bei 50% der Patienten. Unter Komplikationen werden verstanden: Pleuraerguss (30%), Leberabszess (25%), Leberinsuffizienz (19%), Aszites (10%), Hämoperitoneum (10%) und Gallengangsfistel (6%). Die frühpostoperative Mortalität nach Leberteileresektion ist vor allem auf Blutung, Sepsis und Leberversagen zurückzuführen<sup>23</sup>.

Hohe intraoperative Blutverluste gelten als einer der Hauptgründe für die postoperative Morbidität und Mortalität<sup>27, 28</sup>. Man entwickelte eine Vielzahl neuer chirurgischer Techniken, um Kontrolle über den Blutverlust zu erlangen, wie beispielsweise das Pringle-Manöver und den unilateralen Leberhilusverschluss, die aber ihrerseits wieder Komplikationen nach sich ziehen<sup>27</sup>. Es ist belegt, dass Bluttransfusionen das Risiko für ein Tumorrezidiv bei Patienten mit malignen Erkrankungen, auf Grund der stattfindenden Immunmodulation, signifikant erhöhen<sup>29</sup>. Nach einer groß angelegten, retrospektiven Studie von Xiao-Ping Chen et al. zur Beurteilung der Leberteileresektion bei Patienten mit großen hepatozellulären Tumoren, zeigte sich die Portalvenenthrombose bei über 20% der Patienten als häufige tumorbedingte Komplikation<sup>24</sup>.

## 1.3 Blutgerinnung

### 1.3.1 Gerinnungsmodell

Die Entwicklung von rFVIIa hat die Vorstellung zweier getrennt voneinander ablaufender intrinsischer und extrinsischer Systeme, die gemeinsam die Gerinnungskaskade darstellen sollen, revolutioniert. So findet vielmehr ein Zusammenspiel zwischen intrinsischem und extrinsischem Gerinnungssystem statt, in dem Faktor VIIa eine zentrale Rolle spielt<sup>30</sup>. Die Gerinnung beginnt initial mit der Bildung eines Komplexes aus Tissue factor und FVIIa. Beim Tissue factor handelt es sich um ein membranständiges Glykoprotein, das in den Zellen des Subendotheliums vorkommt. Kommt es in Folge einer Endothelverletzung zum Freiliegen des Subendothels, stellt der Tissue factor für den im Blut zirkulierenden FVII und FVIIa einen hochspezifischen Rezeptor dar<sup>31</sup>. Unter physiologischen Bedingungen ist nur 1% des FVII als aktivierter FVIIa zu finden. FVIIa ohne TF hat eine geringe proteolytische Aktivität<sup>32, 33</sup>. Durch Bildung des TF/FVIIa-Komplexes bildet sich jedoch das volle enzymatische Potential aus. Der TF/FVIIa-Komplex aktiviert nun FIX zu FIXa und FX zu FXa, der seinerseits eine kleine Menge Prothrombin zu Thrombin aktiviert<sup>31</sup>. Diese kleine Menge Thrombin aktiviert am Ort der Verletzung FVIII, FV, FXI sowie Thrombozyten. Aktivierte Thrombozyten binden auf ihrer Oberfläche FVa, FVIIIa und FIXa. Der so entstandene FVIIIa/FIXa-Komplex aktiviert weiteren FX auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten. FXa im Komplex mit FVa konvertiert eine große Menge Prothrombin zu Thrombin, sodass ein Thrombin-Burst entsteht. Dieser Thrombin-Burst führt zur Bildung eines stabilen Fibringerinnsels<sup>32, 33</sup>.

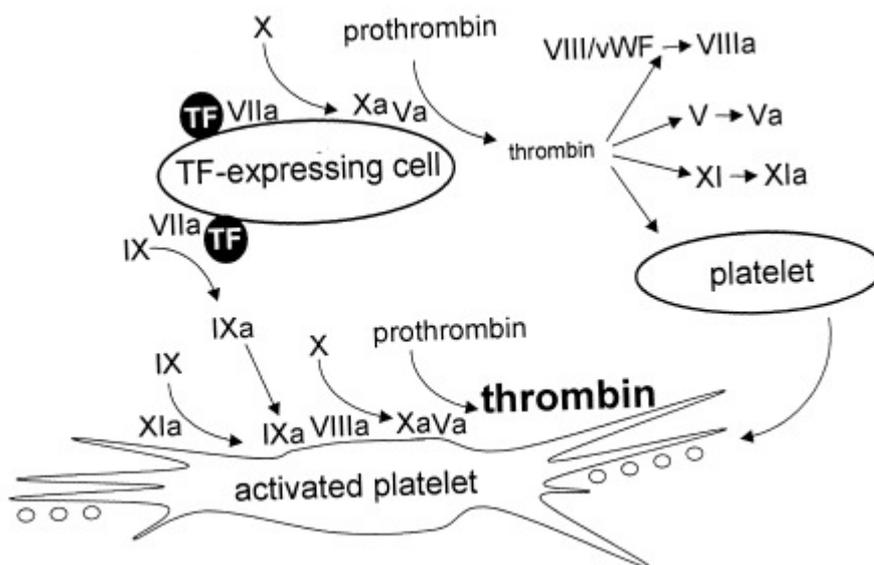


Abbildung 2: Zellbasiertes Blutgerinnungsmodell nach Jurlander et al. (34)

### 1.3.2 Auswirkungen des Leberversagens auf die Blutgerinnung

Neben allen etwaigen Komplikationen im Rahmen der Leberchirurgie stellen Blutungen ein wichtiges zu lösendes Problem dar. Von den ersten sieben transplantierten Menschen starben zwei an einer unkontrollierten Blutung, drei entwickelten eine Lungenarterienembolie<sup>35</sup>. Im Folgenden soll gezeigt werden, welche Auswirkungen das Leberversagen auf die Blutgerinnung hat.

Physiologisch steht das Gerinnungssystem in einem ständigen Gleichgewicht zwischen prothrombotischen und antithrombotischen Prozessen, um einerseits Blutverluste über verletzte Gefäße zu verhindern, andererseits Thrombosen vorzubeugen. Die Leber spielt eine Schlüsselrolle in der Blutgerinnung: Alle Gerinnungsfaktoren und deren Inhibitoren, außer der von Willebrand Faktor, der in Endothelzellen gebildet wird, werden in der Leber synthetisiert: I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, Fibrinogen, Prä-Kalikrein und Kininogen, Antithrombin III und alpha-1-Antitrypsin sowie Plasminogen, Protein C (Fibrinolyseaktivator) und alpha-2-Antiplasmin (Fibrinolyseinaktivator)<sup>7,35</sup>. Das Bild des Leberversagens wird von einer Vielzahl von Veränderungen im hämostatischen System geprägt<sup>7</sup>. Durch den progressiven Verlust an Leberparenchymzellen kann es grundsätzlich zu jeder Form der Blutgerinnungsstörung kommen, wie Blutungen, Thrombosen, DIC, Hyperfibrinolyse<sup>7,35</sup>. Bei einer Vielzahl von leberinsuffizienten Patienten besteht zusätzlich ein chronischer Vitamin-K-Mangel. Vitamin K ist ein essentieller Cofaktor bei der gamma-Carboxylierung von FII, FVII, FIX und FX. Ist Vitamin K nicht in ausreichend hohem Maße vorhanden werden die bereits zu wenig synthetisierten Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren unbrauchbar<sup>7</sup>.

Eine portale Hypertension zieht eine sekundäre Milzvergrößerung nach sich, die zu einer Thrombozytopenie führt. Außerdem kommt es durch die eingeschränkte Leberfunktion nicht mehr zu einer genügenden Produktion von Thrombopoetin, folglich zu einem Thrombozytenfunktionsverlust<sup>7,35</sup>.

Die häufigsten hämatologischen Veränderungen bei Patienten mit Leberinsuffizienz sind: Thrombozytopenie (70% aller Patienten mit fortgeschrittener Leberinsuffizienz sind thrombozytopen, also Thrombozytenzahl <100000/L), verlängerte partielle Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit und Hyperfibrinolyse<sup>35</sup>. In 70% aller explantierten zirrhotischen Lebern wurden Hepatische- oder Portalvenenthrombosen gefunden<sup>36</sup>.

### 1.3.3 Auswirkungen der rFVIIa Substitution auf die Gerinnungskaskade

Bei hohen Plasmakonzentrationen von rFVIIa kommt es zur Sättigung der TF-Moleküle, sodass trotz vermehrtem Vorhandensein von rFVIIa über diesen Mechanismus kein weiterer Effekt zu erzielen ist. In Folge dessen bindet rFVIIa mit geringer Affinität an die Oberfläche aktivierter Thrombozyten und aktiviert dabei direkt FX zu FXa, ohne dabei auf den TF angewiesen zu sein. FXa ist damit in ausreichendem Maß in der Lage die Entstehung von Thrombin aus Prothrombin zu katalysieren und ist seinerseits weder auf FVIIIa, noch auf FIX angewiesen<sup>37</sup>.

Die geringe Affinität von FVIIa/rFVIIa zu aktivierten Thrombozyten erklärt die hohen pharmakologischen Dosen, die nötig sind um diesen Effekt zu erreichen. Des Weiteren ist anzumerken, dass FVIIa/rFVIIa nur an aktivierte Thrombozyten bindet, weshalb eine systemische Gerinnung nicht zu beobachten ist<sup>34</sup>.

Zusammenfassend sei gesagt, die FVIIa/rFVIIa-Wirkung ist begrenzt auf den Ort der Endothelverletzung, wo einerseits TF exprimiert wird, andererseits aktivierte Thrombozyten zu finden sind.

## **1.4 Auswirkungen des Blutverlustes und intraoperative Substitution bei Lebertransplantation und Leberteileresektion**

### **1.4.1 Lebertransplantation**

Durch die Verbesserung operativer Techniken sowie durch ein besseres anästhesiologisches Management während der Lebertransplantation kommen heute etwa ein Drittel der Patienten völlig ohne Blutkonserven aus. Die verbleibenden zwei Drittel erhalten in unterschiedlicher Anzahl Bluttransfusionen, das Ausmaß reicht von einer Konserve bis hin zur Massivtransfusion. Die intraoperative Substitution von RBC hat unterschiedliche Auswirkungen auf den lebertransplantierten Patienten. Ab der Gabe von drei Erythrozytenkonzentraten wird der Krankenhausaufenthalt signifikant verlängert, ab einer Gabe von sechs Erythrozytenkonzentraten kann sogar eine statistisch signifikant erhöhte Mortalität beobachtet werden. Man beachte hierbei, dass der Transfusionsbedarf während einer LTx nicht zuletzt auch mit der Schwere der Lebererkrankung vergesellschaftet ist<sup>38</sup>. Absolutzahlen zu nennen macht bei grossen interindividuellen Unterschieden keinen Sinn. Den Blutverlust so gering wie möglich zu halten ist durchaus erstrebenswert, da unter anderem eine erhöhte Transplantatüberlebenszeit bei nicht-transfunden Patienten besteht<sup>29</sup>.

### **1.4.2 Leberteileresektion**

Bei der Leberteileresektion kommt es aufgrund zweier wesentlicher Mechanismen zu Blutungskomplikationen. Dabei handelt es sich zum Einen um Blutungen aus Gefäßen der Resektatfläche, zum anderen um Blutungen, die bei der Tumormobilisation entstehen<sup>39</sup>. 25 bis 40% der leberteilersezierten Patienten benötigen intraoperativ Bluttransfusionen<sup>40</sup>. Vor allem bei Massivtransfusionen kommt es zum erhöhten Auftreten von postoperativer Mortalität und Morbidität. Neben dem Risiko der gängigen Transfusionskomplikationen wird in Zusammenhang mit neoplastischen Erkrankungen das erhöhte Auftreten von Tumorrezidiven durch Immunmodulation nach Transfusionen diskutiert<sup>29, 40-42</sup>.

### 1.4.3 Transfusionsbedingte Risiken und deren Inzidenz

Die allogene Bluttransfusion wirkt in vielfältiger Weise auf den Organismus des Empfängers. Prinzipiell werden günstige von ungünstigen Nebenwirkungen unterschieden.

Neben den gezielt genutzten Auswirkungen, wie Erhöhung des Hämoglobingehaltes und der damit verbesserten Sauerstoffversorgung der Gewebe sowie Erhöhung des Hämatokrits durch Ersatz defizienter Blutzellen, kommt es auch zu unerwünschten Nebenwirkungen, die einerseits immunologischen Ursachen unterliegen, andererseits nicht immunologisch bedingt sind <sup>43</sup>.

Zu den nicht-immunologischen Nebenwirkungen zählen: Infektionen, Übertragung hämolytischer Konserven, metabolische Nebenwirkungen (Hyperkaliämie, Hypokalziämie, Hypomagnesiämie), Zitratintoxikationen (Azidose), Übertragung pyrogener, chemischer Substanzen, Luftembolie durch Transfusion unter Überdruck, Mikroembolien durch alte Konserven, Hypervolämie sowie die Hypothermie <sup>44</sup>.

Allogene Bluttransfusionen ohne Leukozytendepletion können zu folgenden unerwünschten immunologischen Nebenwirkungen führen: Immunmodulation/ Immunsuppression, erhöhte Rezidivrate solider Tumoren, Alloimmunisierung gegen HLA-Klasse-I-Antigene, Refraktorität gegen Plättchentransfusionen, Graft-versus-Host-Disease (GvHD), febrile nichthämolytische Transfusionsreaktionen (FNHTR), Transfusions-related acute lung injury (TRALI) sowie Virusübertragung und Serokonversion <sup>29, 44</sup>.

Unerwünschte Wirkungen	Risiko pro transfundierter Einheit
hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp • ohne tödlichen Ausgang • mit tödlichem Ausgang	1:6.000-1:80.000 1:250.000-1:600.000
hämolytische Transfusionsreaktion vom verzögerten Typ	1:1.000-1:4000
febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion	< 1:200 (EK) < 1:5 (TK)
allergische Transfusionsreaktion • mit mildem Verlauf • mit schwerem Verlauf	1:33-1:333 1:20.000-1:50.000
posttransfusionelle Purpura	Einzelfälle
transfusionsassoziierte Graf-versus-host-Krankheit	1:400.000-1:1.200.000
transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	1:5000-1:7.200
bakterielle Kontamination	1:500.000-1:4.700.000 (EK) 1:900-1:100.000 (TK)
transfusionsassoziierte Virusinfektionen durch • HIV • HBV • HCV • CMV	< 1:1.000.000 < 1: 100.000-1:1.000.000 < 1:1.000.000 nach Einführung der allgemeinen Leukozytendepletion Risiko nur theoretisch abschätzbar (Einzelfälle)
transfusionsassoziierte Parasitosen	< 1:1.000.000
neue Variante der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung	bisher kein Fall bekannt

Tabelle 2 (44): Auftreten von Infektionen pro transfundierter Blutkonserve

## 1.5 Faktor VIIa

### 1.5.1 Geschichte zur Anwendung des rFVIIa

Ursprünglich wurde rFVIIa entwickelt, um Blutungsereignisse bei Patienten, die an Hämophilie A oder B leiden, mit Antikörpern gegen Faktor 8 bzw. Faktor 9, zu therapieren. Die Zulassung des Medikaments erfolgte 1995 und hat heute in Europa folgende zugelassenen Indikationsgebiete: Thrombasthenia Glanzmann, die gegen Thrombozytentransfusionen refraktär ist, angeborener Faktor VII-Mangel sowie die acquired Hämophilie. In zahlreichen kontrollierten und unkontrollierten Studien außerhalb des Indikationsgebietes der Hämophilie wurde über den erfolgreichen Einsatz von rFVIIa berichtet<sup>45</sup>. Als weiteres Einsatzgebiet von rFVIIa konnte man sich große chirurgische Interventionen vorstellen, um größeren Blutverlusten vorzubeugen.

Die erste randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie zu diesem Thema führten Friedrich et al. mit dem Thema «Effekt von rekombinant hergestelltem Faktor VII auf den perioperativen Blutverlust bei retropubischer Prostataktomie» durch. Sie fanden heraus, dass rFVIIa den Transfusionsbedarf in einen statisch signifikanten Umfang senkte<sup>46</sup>. Die Idee, rFVIIa bei Patienten, bei denen bereits ein Leberversagen eingetreten ist, mit rFVIIa zu substituieren und folglich den Transfusionsbedarf sowie den Blutverlust zu senken, wurde in unseren beiden Studien untersucht. Die ersten Berichte zur Einmalgabe von rFVIIa bei OLT erfolgten durch Hendriks et al.<sup>47</sup>

## 1.5.2 Aminosäuresequenz

Der in der menschlichen Leber gebildete Gerinnungsfaktor VIIa, syn. plasma-derived factor VIIa (pdFVIIa), unterscheidet sich in einigen wenigen posttranslational stattfindenden Konformationen vom rekombinant hergestellten Faktor VIIa, syn. eptacog alpha oder Novoseven. Die Aminosäuresequenzen von pdFVIIa und rFVIIa unterscheiden sich in keinerlei Hinsicht voneinander. Aufgebaut sind sie aus 406 Aminosäuren und liegen als einkettige Proenzyme vor. Die Enzymaktivierung geschieht durch Hydrolyse zwischen Arginin 152 und Isoleucin 153. Nach diesem Vorgang ist das Enzym in seiner zweikettigen, aktivierten Form vorzufinden. In vivo wird diese Reaktion wahrscheinlich durch den membrangebundenen Faktor Xa katalysiert <sup>48</sup>.

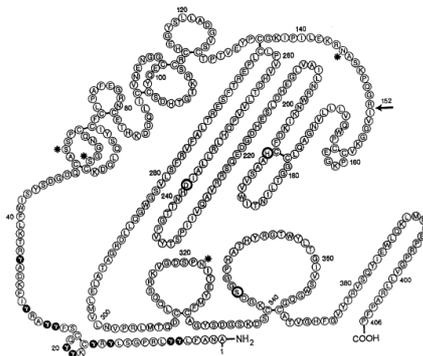


Abbildung 3: Aminosäuresequenz nach Jurlander et al. (34)

## 1.5.3 Rekombinante Herstellung des Faktor VIIa

Das humane Gen für den Gerinnungsfaktor VII liegt auf Chromosom Nummer 13 und besteht insgesamt aus 8 Exons. Für die Produktion von rFVIIa wird zunächst die cDNA für die codierende Region von humanem Faktor VII aus einer Lebergenbank isoliert. Nach Klonierung der cDNA in ein Plasmid und dessen Vermehrung in *Escherichia coli* Bakterien, erfolgt die Plasmidisolierung. Das isolierte Plasmid wird in BHK-Zellen (Baby hamster kidney cells) transfiziert und ein Zellklon mit stabiler Expression der gewünschten cDNA selektiert und vermehrt. Dies geschieht durch Testung einzelner transfizierter Zellen auf die korrekte Expression der cDNA via PCR. Die auf diese Weise gewonnenen Zellen werden in der Gasphase von Flüssigstickstoff aufbewahrt und dienen fortan als so genannte „Master cell bank“. Darunter versteht man einen Grundstock an Zellen, aus denen immer wieder Zellen für die „working cell bank“ entnommen werden können. Zur gezielten Herstellung von rFVIIa wird ein kleiner Teil der Zellen aus der MCB aufgetaut und in Kultur genommen, die entnommenen Zellen dienen von nun an als „working cell bank“. Diese Maßnahme garantiert, dass die Zellen, welche zur unmittelbaren Produktion von rFVIIa genutzt werden, vor diesem Produktionsschritt die gleiche Anzahl an Zellteilungen hinter sich haben (Voraussetzung für Produktstabilität).

Die rFVIIa produzierenden BHK-Zellen werden in Zellkultur-Bioreaktoren bis zur ausreichenden Zelldichte vermehrt, anschließend wird das Zellkulturmedium optimal konditioniert. Dies bedeutet, dass durch die Sezernierung von rFVIIa durch die BHK-Zellen das Medium mit diesem angereichert wird. Das gesammelte Medium wird zunächst durch Zentrifugation und Filtration grob gereinigt. Es folgen mehrere chromatographische Aufreinigerungsverfahren (Anionenaustauschchromatographie und Immunaффinitätschromatographie) sowie eine Virusinaktivierung durch Detergenzien. Die chromatographischen Aufreinigerungsverfahren führen einerseits zur kompletten Aktivierung von rFVII zu rFVIIa durch Aufspaltung des Proteins zwischen Position 152 und 153 (Mechanismus nicht vollständig geklärt), andererseits zur kompletten Bereinigung des rFVIIa-Konzentrats von Fremdmaterial<sup>34</sup>.

#### 1.5.4 Kosten

Die einmalige Applikation von rFVIIa zu 20 kIE kostet 292,32 €, die Bolusgabe von 60 kIE ist für 876,96 € erhältlich, der aufzuwendende Betrag für 80 kIE entspricht 1169,28 € und für 120 kIE 1753,92 €<sup>49</sup>. Wir applizierten pro Patient zwischen ein bis sechs Einzelgaben.

## 1.6 Thema

Trotz der ständigen Weiterentwicklung und Optimierung chirurgischer Techniken stellen Blutungskomplikationen in der Leberchirurgie ein bestehendes, zu lösendes Problem dar.

Sowohl bei der Leberteilresektion als auch bei orthotoper Lebertransplantation ist das Auftreten von Blutungskomplikationen keine Rarität. 25-40% der Patienten, die sich einer partiellen Hepatektomie unterziehen, müssen in unterschiedlichem Ausmaß transfundiert werden<sup>40</sup>.

Auch wenn es heutzutage keine Seltenheit mehr darstellt, eine Lebertransplantation ohne Transfusionen zu überstehen, erhalten immer noch mehr als zwei Drittel der Patienten Transfusionen. Die Begründung dafür liegt sicherlich zum einen in dem schlechteren Gerinnungsstatus der Patienten mit Lebererkrankungen, zum anderen in der Größe des chirurgischen Eingriffs. Exzessive Blutverluste und in deren Folge Bluttransfusionen, bringen für die betroffenen Patienten ernstzunehmende Risiken mit sich. In diversen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass ab einem Transfusionsbedarf  $\geq 3$  Erythrozytenkonzentraten eine erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität zu beobachten ist<sup>38</sup>.

Neben viralen Erkrankungen, wie beispielsweise HIV und den verschiedenen Formen der Hepatitiden, Transfusionsreaktionen jeglicher Art, ist auch das Risiko für postoperative Infektionskomplikationen deutlich erhöht<sup>41, 42</sup>. Die erhöhte Inzidenz von Tumorerkrankungen, bzw. Tumorrezidiven, in Zusammenhang mit Bluttransfusionen in der Anamnese wird im Rahmen der Immunmodulation diskutiert<sup>29,40, 43</sup>. Bei transplantierten Patienten wurden zusätzlich eine verkürzte Transplantatüberlebenszeit sowie gehäuftes Auftreten von Multiorganversagen nach Massentransfusionen beobachtet<sup>38</sup>.

Auch die intraoperative allogene Bluttransfusion ist mit einer Vielzahl von Risiken verbunden.

rFVIIa, entwickelt zur Therapie der Hemmkörperhämophilien bei Vorhandensein von Antikörpern gegen FVIII und FIX, wird er heute bei verschiedensten Blutungskomplikationen eingesetzt. Faktor VIIa hat den großen Vorteil, dass seine Wirkung auf den Ort der Gefäßverletzung beschränkt ist, da er seine volle Aktivität über TF-präsentierende Zellen sowie aktivierte Thrombozyten entfaltet. In pharmakologischen Dosen fördert rFVIIa die Bildung eines stabilen, vernetzten Fibringerinnsels<sup>37, 50, 51</sup>.

Wir untersuchten in zwei nacheinander durchgeführten, doppelblinden, plazebokontrollierten Dosisfindungsstudien die Wirksamkeit sowie die Sicherheit von rFVIIa zunächst bei Leberteilresektion, anschließend bei orthotoper Lebertransplantation mit der Idee, den Transfusionsbedarf massiv zu reduzieren und folglich ein besseres Outcome zu erzielen. Auf der Grundlage dieser beiden Studien wird abschließend die Rolle des rFVIIa in der Leberchirurgie dargestellt und erläutert.

## 2 Material und Methoden

Es handelt sich um zwei hintereinander durchgeführte Studien zur Beurteilung der Effizienz und der Sicherheit von rFVIIa in der Leberchirurgie.

### **Hepatektomiestudie:**

Eine randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Sicherheit der Bolusgabe von rekombinant hergestelltem Faktor VIIa (rFVIIa) in den Dosierungen 20 µg/kg KG und 80 µg/kg KG bei Patienten ohne Leberzirrhose, die sich einer Leberresektion aufgrund von Leberkrebs oder Metastasen in der Leber unterziehen. Diese Studie wird im Folgenden als Hepatektomie-Studie bezeichnet.

### **Lebertransplantationsstudie:**

Eine randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrontrolierte Parallelgruppenstudie zur Beurteilung der Effizienz und der Sicherheit der repetitiven Applikation von Gerinnungsfaktor VIIa in den Dosierungen 60 µg/kg KG und 120 µg/kg KG bei orthotoper Lebertransplantation. Diese Studie wird im Folgenden als OLT-Studie bezeichnet.

Die Planung und Durchführung dieser Studien erfolgte in Respektierung und Einhaltung der ethischen Grundprinzipien gemäß der Deklaration von Helsinki der World Medical Association <sup>52</sup>.

Für die Studienlänge war der Zeitraum bis zum Einschluss von mindestens 180 Patienten in jede der beiden Studien festgelegt.

## 2.1 Hepatektomie-Studie

### 2.1.1 Studiendesign der Hepatektomie-Studie

Die Patienten wurden randomisiert und auf diese Weise zufällig einer von drei Behandlungsgruppen zugeteilt: entweder Einmalgabe von 20 µg/kg KG, 80 µg/kg KG oder Plazebo. Ziel war es, in jede Behandlungsgruppe 60 Patienten einzuschließen, folglich insgesamt 180 Patienten. Die Studienmedikation wurde kurz vor Beginn der Leberteileresektion injiziert. Die Patienten blieben fortlaufend unter strenger Beobachtung. Die Patienten beendeten die Studie sieben Tage nach der Operation oder am Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus, falls dieser Zeitpunkt vor dem siebten postoperativen Tag lag. Eine Interimanalyse wurde durchgeführt, nachdem der 90. Patient die Studie durchlaufen hatte. Studienvisiten fanden 24 und 48 Stunden postoperativ statt sowie am dritten und am siebten postoperativen Tag. Das Auftreten von schweren unerwünschten Wirkungen wurde bis zum Entlassstag dokumentiert.

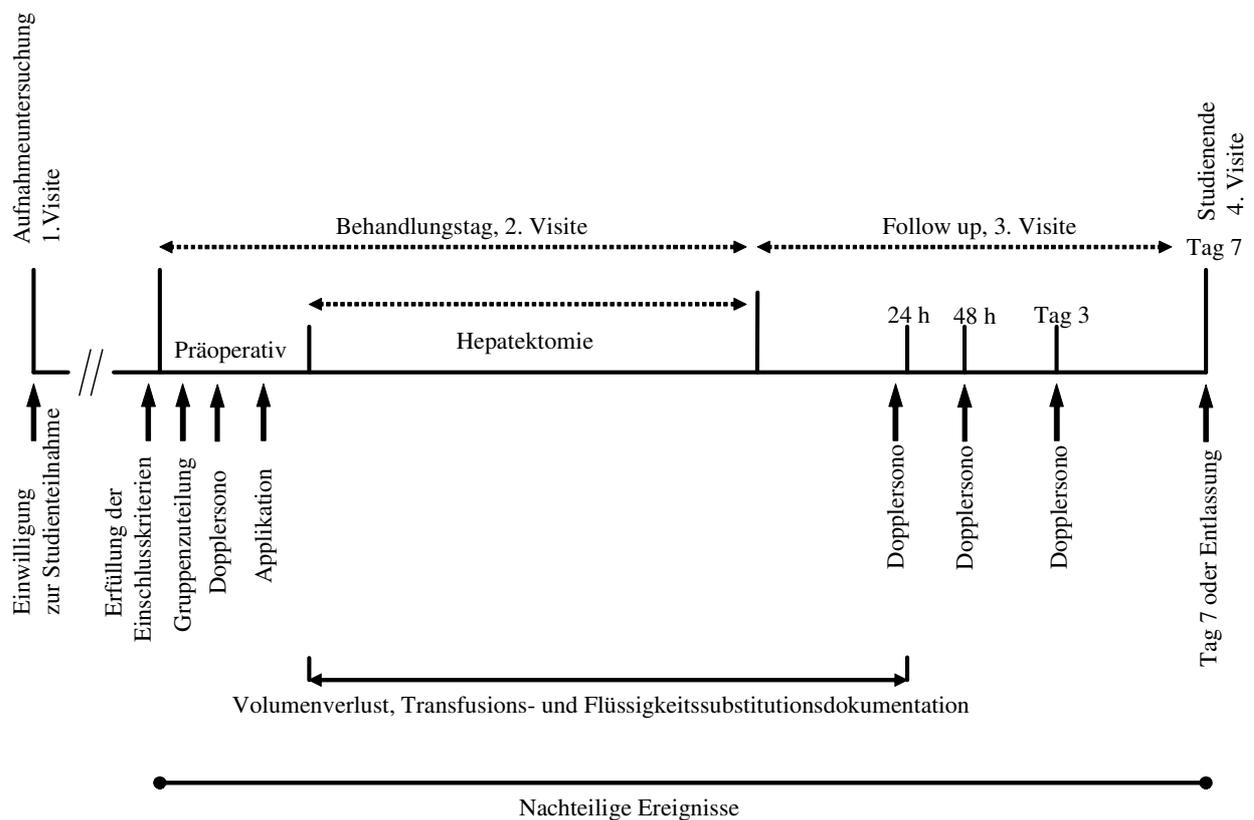


Abbildung 4: Ablauf und wichtigste Untersuchungsschritte während der Hepatektomiestudie

## 2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Hepatektomie-Studie

### 2.1.2.1 *Einschlusskriterien*

Zur Studienteilnahme berechtigt waren alle Patienten zwischen 18 und 71 Jahren, die aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms, bzw. Lebermetastasen, für eine Leberteileresektion vorgesehen waren. Wobei es sich bei der Operation um eine Resektion von  $\geq 3$  Segmenten der Leber oder um eine atypische Leberresektion von  $\geq 2$  Segmenten des Leberparenchyms handeln sollte. Die schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme galt als weitere Voraussetzung für den Studienbeginn.

### 2.1.2.2 *Ausschlusskriterien*

Unter den Ausschlusskriterien sind alle Umstände, Vorerkrankungen und Ähnliches zusammengefasst, die eine Studienteilnahme unmöglich machen. Dazu zählen im Einzelnen bekannte Überempfindlichkeit gegen rFVIIa, bekannte Hämophilie, bestehende Schwangerschaft, der geplante prophylaktische Gebrauch von Hämostatika während der Leberresektion, bestehende Leberzirrhose, geplanter Gebrauch von Medikamenten zur Hämodilution oder niedermolekularem Heparin vor und während der Operation, geplanter Gebrauch von autologen Bluttransfusionen oder Autotransfusionssystemen, geplanter Gebrauch von Fibrinkleber während der Operation, frühere Leberresektion, Lebenserwartung von  $\leq$  sechs Monaten aufgrund von Metastasen außerhalb der Leber, klinisch dokumentierte Pfortaderthrombose oder tiefe Beinvenenthrombose. Des Weiteren galten als Ausschlusskriterien klinische Symptome einer schweren kardiovaskulären Erkrankung, bzw. Myokard- oder Lungeninfarkt, sowie einem Apoplex in der Anamnese, Niereninsuffizienz, die eine Dialysebehandlung erforderlich macht, wie die kontinuierliche, ambulante Peritonealdialyse oder Hämodialyse, ein anderer geplanter abdominalchirurgischer Eingriff während der Leberteileresektion, beispielsweise gleichzeitige Leber- und Darmresektion, außer der Cholezystektomie oder mit der Hepatektomie verbundene Diaphragmaresektion.

Ausgeschlossen wurden auch Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage mit einer Substanz behandelt wurden, die sich noch in der klinischen Entwicklung befindet, also weder von der FDA, noch von der CPMP zugelassen worden sind, die Teilnahme an anderen klinischen Studien mit noch nicht zugelassenen Substanzen und Patienten, die NSAR innerhalb der letzten sieben Tagen vor der Operation eingenommen haben sowie Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt wurden, die nicht innerhalb von 48 Stunden vor der Operation abgesetzt werden konnten.

### 2.1.3 Hauptziele der Hepatektomiestudie

Hauptziel war die Evaluation der Wirksamkeit zweier unterschiedlicher Dosierungen von rekombinant hergestelltem Gerinnungsfaktor VIIa auf die Hämostase bei Patienten, die sich einer Hepatektomie unterziehen. Die Erfassung des Sicherheitsprofils stellte das Nebenziel dar.

#### 2.1.3.1 Primäres Studienziel

Das primäre Studienziel war die Reduktion der Anzahl an Patienten, die während der Hepatektomie und in den ersten 48 Stunden nach Operationsende Erythrozytenkonzentrat erhielten.

#### 2.1.3.2 Sekundäre Studienziele

Die umfassende Dokumentation und Beurteilung des Blutverlustes und der Substitution sowie weitere Auswirkungen von rFVIIa erfolgten, indem folgende Parameter als sekundäre Studienziele festgelegt wurden:

1. Menge an transfundiertem EK während der Operation und in den ersten 48 Stunden nach OP-Ende
2. Anzahl der Patienten, die während der Operation und in den ersten 48 Stunden postoperativ FFP, TK und Antifibrinolytika erhalten haben
3. Intraoperativer Blutverlust
4. Intraoperativer Gesamtvolumenersatz an Kristalloiden und Kolloiden
5. Flüssigkeitsverlust aus den Drainagen in den ersten 24 Stunden nach der Operation
6. Hämatokritwert präoperativ, im Verlauf und bei OP-Ende
7. Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes
8. Operationsdauer

#### 2.1.4 Nebenziele der Hepatektomie-Studie

Das Nebenziel diente der Erstellung eines umfassenden Sicherheitsprofils von rFVIIa. Zu diesem Zwecke wurde das Auftreten unerwünschter Ereignisse, wie thrombembolische oder hämorrhagische Komplikationen bis zum Entlassungstag dokumentiert. Auch Veränderungen des Gerinnungslabors, im Einzelnen: Prothrombinzeit, Thrombozytenanzahl im Plasma, Fibrinogenkonzentration, ATIII, Vorhandensein von D-Dimeren, PAP präoperativ, Protein S und C, Konzentration von FII, FV und FX,  $F_1 + F_2$  und FVII:C wurden erhoben. Das dabei eingehaltene Zeitschema der Blutentnahmen vor der Erstgabe, 15 Minuten nach OP-Beginn, 1 Stunde nach OP-Beginn, dann in stündlichen Abständen bis zum Operationsende, 24 Stunden postoperativ, 48 Stunden postoperativ, am dritten und am siebten Tag postoperativ erlaubte eine genaueste Untersuchung des Verlaufs.

## 2.1.5 Studienverlauf Hepatektomiestudie

	Visite 1	Visite 2		Visite 3				Visite 4
	SCREENING	Behandlungstag		Nachuntersuchung				Studienende
		Präoperativ	Operation	0 Stunden	24 Stunden	48 Stunden	Tag 3	7 Tage nach OP
Einverständniserklärung	.							
Ein- und Ausschlusskriterien	.	.						
Demographie	.							
Gabe der Studienmedikation		.						
Begleitmedikation		fortlaufende Dokumentation						
Anamnese/ Begleiterkrankungen		.						
Körperliche Untersuchung		.		.		.	.	
Schwangerschaftstest		.						
Vitalparameterüberprüfung		.						
Gewicht & Größe		.		.		.		
12-Kanal-EKG		.					.	
Transfusionsdokumentation			fortlaufend					
Dokumentation des Blutverlustes			fortlaufend					
Dokumentation der verabreichten Antifibrinolytika			fortlaufend					
Erfassung des Gesamtvolumenersatzes			.					
Dokumentation OP-Details			.					
Doppler-Sonographie (TBV)		.		.	.	.		
Doppler-Sonographie (hepat.)		.				.		
Anzahl der Tage auf der Intensivstation								.
Koagulationsparameter ▪ aPTT ▪ Thrombozyten ▪ Fibrinogen ▪ D-Dimere ▪ F 1+2 ▪ Antithrombin III		.	.		.	.	.	
PAP		.						
Hämatologie/ Blutchemie ▪ Hämoglobin ▪ Hämatokrit ▪ Leukozyten ▪ Bilirubin ▪ Serumalbumin ▪ Serumkreatinin ▪ Kalium ▪ Natrium ▪ ionisiertes Calcium ▪ GOT ▪ GPT ▪ Alkalische Phosphatase		.	.		.	.	.	
Gerinnungsfaktoren (FII, FV, FX)		.	.		.	.	.	
Unerwünschte Ereignisse		fortlaufend						
FVII-Konzentration & PT		.	.		.	.	.	

Tabelle 3: Ablauf und Untersuchungsschritte der Hepatektomiestudie

### *2.1.5.1 Patienten-Screening, Visite 1*

Zu diesem Zeitpunkt wurden Patienten, die für eine Leberteilresektion aufgrund von Leberkrebs oder Lebermetastasen vorgesehen waren, hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Für die zur Studienteilnahme in Frage kommenden Patienten galt die Erhebung der Patientendemographie (Geburtsdatum, Geschlecht und ethnischer Ursprung) sowie die unterschriebene Einverständniserklärung zur Studienteilnahme als Ziel des erfolgreichen Screenings.

### *2.1.5.2 Behandlungstag, Visite 2*

Am Behandlungstag wurde der Studienpatient erneut bezüglich Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Bevor es jedoch zu einer Randomisierung kommen konnte, wurden abgesehen von der ausführlichen Anamnese, einer gründlichen körperlichen Untersuchung sowie der Dokumentation der Heimmedikation, ein 12-Kanal-EKG geschrieben und die Vitalparameter dokumentiert. Bei Frauen im gebärfähigen Alter erfolgte zum Ausschluss einer Schwangerschaft die  $\beta$ -HCG-Bestimmung im Serum. Lag keine Kontraindikation zur Studienteilnahme vor, wurde der Patient mittels eines später im Text beschriebenen Randomisierungsverfahrens einem der drei Studienarme zugeteilt (Durchführung der Randomisierung siehe Kapitel 2.7.1 Randomisierung und Verblindung).

Nach erfolgreicher Randomisierung folgten zur Ergänzung des Ausgangsprofils die Bestimmung nachfolgender Laborparameter: Prothrombinzeit, Thrombozytenanzahl, Fibrinogenkonzentration, D-Dimere-Konzentration, PAP, Antithrombin III-Konzentration,  $F_{1+2}$ , Messung von Protein S und Protein C, Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, Leukozytenzahl, Serumalbumin, Serumkreatinin, Elektrolyte, GOT, GPT, Alkalische Phosphatase. Zur Erstellung eines Referenzwertes vor erster Gabe von rFVIIa wurden die Gerinnungsfaktorkonzentrationen von FII, FV, FX und FVII bestimmt.

Die erste und einzige Applikation der Studienmedikation erfolgte 10 Minuten vor Schnitt, als langsamae i.v.-Injektion über 2 Minuten. Während der Operation erfolgten entsprechend einem bestimmten Zeitschema Blutabnahmen für folgende Parameter: Koagulationsparameter, Hämoglobinwert, Blutchemie und die Gerinnungsfaktorkonzentration für Faktor X, II, V und VII:

- 1.) Abnahme vor Gabe der Studienmedikation
- 2.) Abnahme 15 Minuten nach OP-Beginn
- 3.) Blutentnahme 1 Stunde nach OP-Beginn
- 4.) anschließend im 1-Stunden-Intervall für den gesamten OP-Zeitraum

Der OP-Beginn sowie OP-Ende und die sich daraus ergebende OP-Dauer, Zentral venöser Druck (ZVD), maximale und minimale Körpertemperatur, Dauer des Pringle-Manövers, Art der Resektion, Details zur Tumorgröße, genaue Dokumentation der transfundierten Blutprodukte (EK, FFP, TK) und der Flüssigkeitssubstitution (Kristalloide, Kolloide), die eventuelle Verabreichung von Antifibrinolytika oder Hämostatika und der Flüssigkeitsverlust über Drainagen, das Volumen in den OP-Saugern, Menge an Aszites, Gewicht der OP-Tücher und OP-Tupfer wurde entsprechend den Studienzielen genauestens erfasst und dokumentiert.

### *2.1.5.3 Postoperative Phase: Visite 3, Abschlussuntersuchung: Visite 4*

24 Stunden, 48 Stunden und drei Tage nach der Operation fanden weitere Untersuchungen statt, die unter den Begriffen „Follow-Up“ oder „Visite 3“ zusammengefasst wurden. Der Begriff „Visite 4“ ist mit der Abschlussuntersuchung gleichzustellen. Die bei diesen Studienvisiten durchgeführten Untersuchungen dienten der Sicherheitsanalyse von rFVIIa und sind in ihrem zeitlichen Zusammenhang der Tabelle „Übersichtsplan zum Studienprotokoll“ zu Beginn dieses Kapitels zu entnehmen (Kapitel 2.1.5 Tabelle 3).

Zu den festgesetzten Zeitpunkten wurde eine gründliche, körperliche Untersuchung durchgeführt, die Vitalparameter erfasst, im Einzelnen: Messung der Körpertemperatur, Blutdruck- und Pulsmessung in Ruhe, ein 12-Kanal-EKG geschrieben, um Veränderungen im Vergleich zum Vorbefund, also vor rFVIIa-Gabe, zu erfassen. Eine Doppler-Sonographie der Lebergefäße, wobei ein Durchfluss durch die V. portae sowie durch die A. hepatica bis zur Aufteilung in den rechten und den linken intrahepatischen Zweig darstellbar sein musste, wurde ebenfalls zu den bestimmten Zeitpunkten durchgeführt. Stattfindende Blutkontrolluntersuchungen waren bei den Studienvisiten: Hämatologie/ Laborchemie, Koagulationsparameter und Gerinnungsfaktorkonzentrationsbestimmung (FII, FV, FX, FVII).

Außerdem erfolgte die Dokumentation der Blutverluste bis 48 Stunden nach OP-Ende. Für das Auftreten unerwünschter Wirkungen galt ein Beobachtungszeitraum bis zum Tag der Entlassung.

## 2.2 OLT-Studie

### 2.2.1 Studiendesign der OLT-Studie

Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie zur Beurteilung der Effizienz und der Sicherheit der repetitiven Applikation von Gerinnungsfaktor VIIa bei orthotoper Lebertransplantation.

Die Patienten wurden zufällig einer von drei Behandlungsgruppen zugeteilt: Mehrfachgabe von 120µg/kg KG rFVIIa, 60µg/kg KG rFVIIa oder Plazebo. Die erste Gabe der Studienmedikation erfolgte 10 Minuten vor Operationsbeginn und wurde alle zwei Stunden wiederholt, bis 30 Minuten vor Ende der postanhepatischen Phase (Reperfusion der transplantierten Leber). Zum Zeitpunkt des Wundverschlusses erfolgte eine weitere Gabe der Studienmedikation. Die orthotope Lebertransplantation wurde entsprechend dem normalen Standard durchgeführt. Studienvorgaben und Grenzwerte zur Transfusion, bzw. Flüssigkeitssubstitution, sorgten für eine Vergleichbarkeit zwischen den Studienteilnehmern. Die Patienten beendeten die Studie sieben Tage nach der Transplantation. 24 Stunden, 3 Tage und 7 Tage nach dem Eingriff fanden weitere Studienvisiten zur Beurteilung der Sicherheit von rFVIIa statt, wobei das eventuelle Auftreten von thrombembolischen Komplikationen bis zu 30 Tagen nach der Operation dokumentiert wurde.

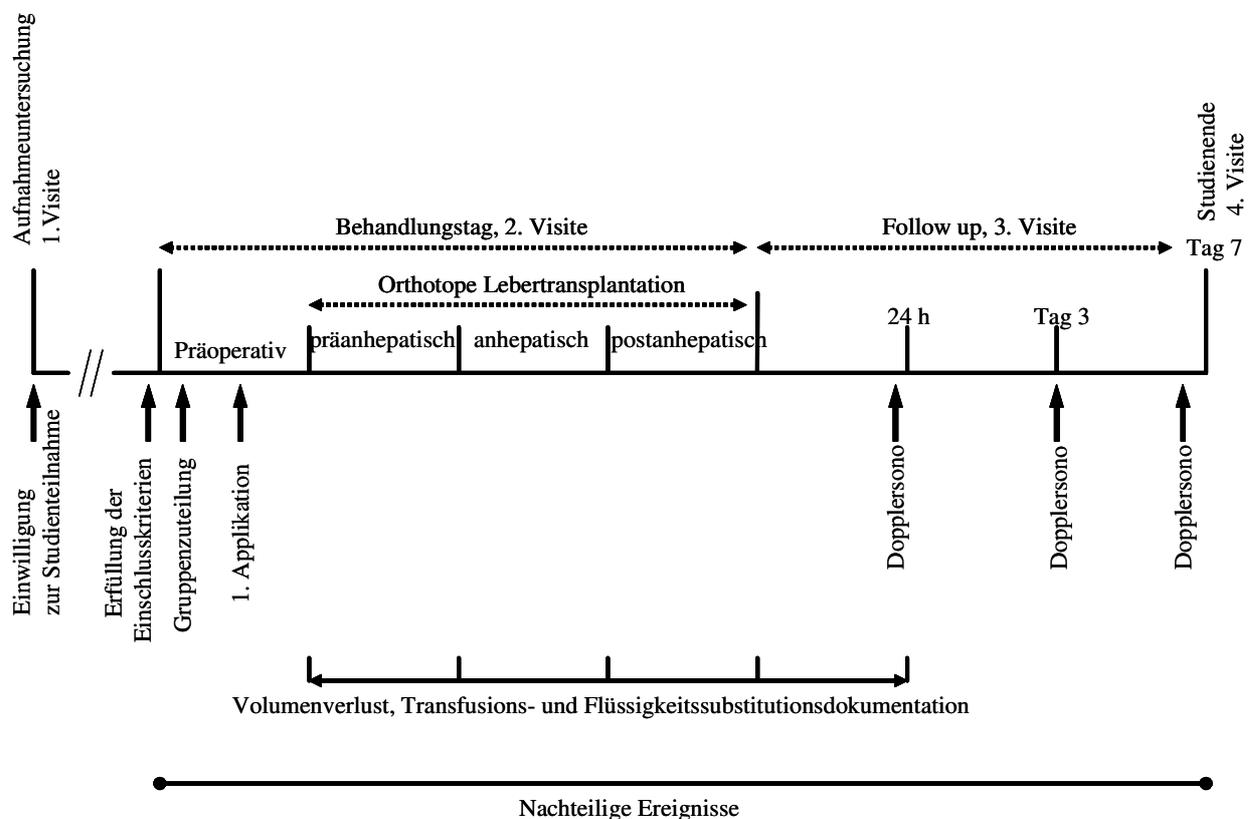


Abbildung 5: Ablauf und wichtige Untersuchungsschritte während der OLT Studie

## 2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der OLT-Studie

### 2.2.2.1 Einschlusskriterien

Zur Teilnahme an der OLT-Studie waren im Prinzip alle Patienten berechtigt, die zum Studienzeitpunkt  $\geq 18$  Jahre alt waren, für eine Lebertransplantation vorgesehen waren und Child-Turcotte B oder C Klassifizierung aufwiesen (siehe hierzu Tabelle 3 Child-Turcotte-Klassifikation). Das Nicht-Vorhandensein der Ausschlusskriterien galt als weitere Voraussetzung für die Studienteilnahme. Wie bei jedem anderen medizinischen Eingriff galt auch hier die unterschriebene Einwilligung zur Studienteilnahme als Voraussetzung.

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Aszites	keiner	wenig	moderat
Enzephalopathie	keine	I bis II	III bis IV
Serum-Bilirubin	$< 2$	2 bis 3	$> 3$
Prothrombinzeit in s	$< 4$	4 bis 6	$> 6$
Albumin im Serum in g/dl	3,5	2,8 bis 3,5	$< 2,8$

Tabelle 4 (53\*): Ermittlung des Child-Turcotte-Scores

Die Ermittlung des Child-Turcotte-Scores ermöglicht die Einteilung der Schwere der Lebererkrankung. Weniger als sechs Punkte entsprechen einer Child-A-Klassifizierung, sieben bis neun Punkte entsprechen der Child-B-Klassifizierung und 10 bis 15 Punkte einer Child-C-Klassifizierung.

### 2.2.2.2 Ausschlusskriterien

Um die Patientensicherheit weitestgehend garantieren zu können, wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt.

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen rFVIIa, mit bekannter Hämophilie und Patienten, bei denen zum Studienzeitpunkt eine Schwangerschaft bestand.

Eine frühere Lebertransplantation bzw. die Re-Transplantation, sowie die geplante Multiorgantransplantation und die geplante Leberteiltransplantation/ Lebendspendertransplantation galten als Ausschlusskriterien. Auch der geplante prophylaktische Gebrauch von Hämostatika während der Lebertransplantation ( z.B. Aprotinin) galt als Verneinung der Studienteilnahme.

Die nachfolgenden Vorerkrankungen machten eine Studienteilnahme unmöglich: Niereninsuffizienz, die eine Dialysebehandlung erfordert (kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse oder Hämodialyse), primäres Leberzellkarzinom (falls primäre Indikation zur Lebertransplantation) und/ oder metastasierende Tumore, akutes Leberversagen, definiert als Entwicklung einer hepatoportalen Enzephalopathie beginnend innerhalb der letzten 8 Wochen bei einem Patienten ohne Vorgeschichte einer Lebererkrankung, akute Pfortaderthrombose, eine bekannte Hyperkoagulabilität und klinische Symptome einer schweren kardiovaskulären Erkrankung und/ oder Myokard- oder Lungeninfarkt sowie Apoplex in der Anamnese, akute Blutungen im Gastrointestinaltrakt, die Transfusionen erforderlich machen und akutes Lungenversagen (ARDS).

Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage mit einer Substanz behandelt wurden, die sich in der klinischen Entwicklung befindet, d.h. noch nicht von der CPMP und oder der FDA zugelassen sind, und Patienten, die an anderen klinischen Studien mit noch nicht zugelassenen Substanzen teilnehmen oder geplant haben teilzunehmen, sowie Patienten, die an anderen klinischen Studien teilnehmen, die eine Abweichung vom Studienprotokoll erforderlich machen, waren per Ausschlusskriterium nicht zur Teilnahme berechtigt. Ausnahmen stellten Studien dar mit von der CPMP und/ oder FDA zugelassenen Substanzen zur Untersuchung von immunsuppressiven, antibiotischen oder antiviralen Effekte dar, da hier keine Interaktion mit dem Koagulationssystem beschrieben ist.

### 2.2.3 Hauptziele der OLT-Studie

Neben der Erstellung eines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils sollte herausgefunden werden, ob Unterschiede in der Auswirkung der verschiedenen Dosierungen bestehen und folglich ein optimaler Dosierungsbereich gefunden werden kann. Die Patienten wurden in den ersten sieben Tagen nach der Operation genau beobachtet, um eine Aussage über das frühzeitige postoperative Outcome und den Einfluss von rFVIIa treffen zu können.

Als Hauptziel galt die Evaluation der Wirksamkeit von zwei unterschiedlichen Dosierungen von rekombinant hergestelltem Gerinnungsfaktor VIIa auf die Hämostase bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen.

#### 2.2.3.1 *Primäres Studienziel*

Zur Beurteilung der Effizienz der repetitiven Gabe von rFVIIa bei OLT galt als primäres Studienziel die Anzahl aller verabreichten Transfusionseinheiten an Erythrozytenkonzentrat (RBC), perioperativ bis 24 Stunden postoperativ, wobei eine Standardeinheit RBC 300 ml entspricht.

### 2.2.3.2 Sekundäre Studienziele

Um den hämostatischen Effekt von rFVIIa in ausreichendem Maße beurteilen zu können, galten folgende Parameter als sekundäre Endpunkte. Die Dokumentation des Blutverlustes sowie die Substitution durch Transfusionen (EK, FFP oder TK) und mittels Kristalloiden oder Kolloiden erfolgte erstens entsprechend den einzelnen Operationsphasen (präanhepatisch, anhepatisch, postanhepatisch) und zweitens als Gesamtdarstellung bis 24 Stunden postoperativ. So setzten sich die sekundären Studienziele folgendermaßen zusammen:

1. Anzahl der Patienten, die gar nicht transfundiert worden sind
2. verabreichte Menge an Erythrozytenkonzentrat entsprechend den einzelnen Operationsphasen
3. verabreichte Menge an gefrorenem Frischplasma, wobei eine Standardeinheit FFP 250ml entspricht
4. verabreichte Menge an TK
5. Anzahl der Patienten, die perioperativ EK, FFP und/oder Thrombozytenkonzentrat erhalten
6. Erhebung des gesamten Blutverlustes
7. Aufzeichnung des Flüssigkeitsverlustes aus den Drainagen in den ersten 24 Stunden nach der LTx
8. Aufzeichnung des Gesamt-Volumenersatzes ( Kristalloide und Kolloide)
9. Anzahl der Patienten, die während der Transplantation Antifibrinolytika erhalten haben
10. Erhebung von Operationsdauer und Dauer der einzelnen Operationsphasen: präanhepatische, anhepatische und postanhepatische Phase
11. Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und der Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes

### 2.2.4 Nebenziele der OLT-Studie

Auch in dieser Studie ging es in der Definition der Nebenziele um die Erstellung eines umfangreichen Sicherheitsprofils, diesmal bei repetitiver Gabe von rFVIIa. So wurde das Auftreten unerwünschter Ereignisse, wie thrombembolische oder hämorrhagische Komplikationen, bis 30 Tage postoperativ dokumentiert.

Die Veränderung des Gerinnungslabors (im Einzelnen: Prothrombinzeit, Thrombozytenanzahl im Plasma, Fibrinogenkonzentration, Vorhandensein von D-Dimeren, PAP, Protein S und C, ATIII, F<sub>1</sub> + F<sub>2</sub> und die FVII:C) vor Erstgabe, 15 Minuten nach OP-Beginn, 1 Stunde nach OP-Beginn, dann in stündlichen Abständen bis zum Operationsende, 24 Stunden postoperativ, am dritten und am siebten Tag postoperativ setzten die Auswirkungen von rFVIIa zu einem Bild zusammen.

## 2.2.5 Studienverlauf OLT

	Visite 1	Visite 2		Visite 3			Visite 4
	SCREENING	OLT/ rFVIIa-Gabe		Nachuntersuchung			Studienende 7 Tage nach OP
		präoperativ	OLT	0 Stunden	24 Stunden	Tag 3	
Einverständniserklärung	.						
Ein-und Ausschlusskriterien	.	.					
Demographie	.						
Randomisierung		.					
Begleitmedikation	.	fortlaufende Dokumentation					
Anamnese/ Begleiterkrankungen		.					
Körperliche Untersuchung		.			.	.	.
Screening-Labor für die Bestimmung des Child-Turcotte-Scores ▪ Albumin ▪ Bilirubin ▪ PT		.					
Schwangerschaftstest	.	.					
Vitalparameterüberprüfung		.		.	.	.	.
Gewicht & Größe		.					
12-Kanal-EKG		.				.	
Blutungszeit		.					
UNOS score		.					
Gabe der Studienmedikation		.	.	.			
Dokumentation des Blutverlustes				fortlaufend			
Dokumentation der verabreichten Transfusionen				fortlaufend			
Erfassung des Gesamt-Volumenersatzes				fortlaufend			
Angaben zum Transplantat		.					
Chirurgische Details		.					
Doppler-Sonographie					.	.	.
Anzahl der Tage auf der Intensivstation							
Koagulationsparameter ▪ aPTT ▪ Thrombozyten ▪ Fibrinogen ▪ D-Dimere ▪ F ▪ PAP ▪ Antithrombin III		.		.	.	.	.
Protein S, Protein C		.					
Hämatologie/ Blutchemie ▪ Hämoglobin ▪ Hämatokrit ▪ Leukozyten ▪ Bilirubin ▪ Serumalbumin ▪ Serumkreatinin ▪ Kalium ▪ Natrium ▪ ionisiertes Calcium ▪ GOT ▪ GPT ▪ Alkalische Phosphatase		.	.	.	.	.	.
Gerinnungsfaktoren (FII, FV, FX)		.		.	.	.	.
FVII-Konzentration & PT		.	.		.	.	.
Unerwünschte Ereignisse		fortlaufende Dokumentation					

Tabelle 5: Ablauf und Untersuchungsschritte der OLT-Studie

### *2.2.5.1 Patienten-Screening, Visite 1*

Alle Patienten, die auf der Warteliste zur Lebertransplantation standen, mindestens 18 Jahre alt waren und die Einschlusskriterien erfüllten, bzw. kein Ausschlusskriterium vorwies, wurden im Rahmen der Visite 1 gescreent.

Neben der Erhebung demographischer Daten des Patienten (Geburtsdatum, Geschlecht und ethnischer Ursprung), einem Aufklärungsgespräch zur Studienteilnahme, der Unterzeichnung der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme durch den Patienten, fand bei Frauen im gebärfähigen Alter zusätzlich ein  $\beta$ -HCG-Test zum Ausschluss einer Schwangerschaft statt.

### *2.2.5.2 Tag der Transplantation, Visite 2*

War nun für einen der potentiellen Studienteilnehmer ein Organ verfügbar, wurden noch einmal die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Vor der Randomisierung kam es zur Erhebung der ausführlichen Anamnese mit nachstehenden Eckpunkten: Voroperationen, Blutungskomplikationen in der Vorgeschichte, kardiovaskulären Erkrankungen, zurückliegenden thromboembolischen Ereignissen, Medikamentenallergien und Anamnese eines stattgefundenen bzw. bestehenden Drogen- oder Alkoholabusus. Es erfolgte die exakte Dokumentation der Heimmedikation sowie die Aufzeichnung von Hämostatika, Transfusionen oder NSAIDs, die innerhalb von 10 Tagen vor der Behandlung mit der Studienmedikation verabreicht worden sind. Die genaue körperliche Untersuchung, inklusive der Überprüfung der Vitalparameter und Messung von Körpergröße und Gewicht, umfasste zusätzlich das Schreiben eines 12-Kanal-EKGs. Das Screening-Labor für die Bestimmung des Child-Turcotte-Scores (Serumalbumin, Bilirubin, Prothrombinzeit), sowie gegebenenfalls ein Schwangerschaftstest waren unbedingt vor der Randomisierung durchzuführen.

Nach erfolgreicher Randomisierung (siehe Kapitel 2.7.1 Randomisierung und Verblindung) wurden die bereits gewonnenen Patientendaten durch folgende weitere Maßnahmen zur Schaffung eines Ausgangsprofils ergänzt: Messung der Blutungszeit mittels eines Gerätes, das einen definierten Hautschnitt setzt, die Zeit bis zur Stase der induzierten Blutung galt als Blutungszeit, Ermittlung des UNOS-Scores, Bestimmung folgender Laborparameter: Prothrombinzeit, Thrombozytenanzahl, Fibrinogenkonzentration, D-Dimer-Konzentration, PAP, Antithrombin III-Konzentration,  $F_{1+2}$ , Messung von Protein S und Protein C, Hämoglobinkonzentration, Hämatokritwert, Leukozytenzahl, Serumalbumin, Serumkreatinin, Elektrolyte, GOT, GPT, Alkalische Phosphatase. Zur Erstellung eines Referenzwertes vor Erstgabe von rFVIIa wurden die Gerinnungsfaktorkonzentrationen von FII, FV, FX und FVII bestimmt.

Die erste Verabreichung der Studienmedikation erfolgte 10 Minuten vor Hautschnitt: je nachdem, in welchem Studienarm sich der Patient befand: 60µg/kg KG, 120µg/kg KG oder Plazebo. Anschließend erhielt der Patient alle zwei Stunden eine weitere Injektion bis 30 Minuten vor Reperfusion der transplantierten Leber. Eine letzte Injektion wurde zum Zeitpunkt des Wundverschlusses verabreicht.

Vor und während der Transplantation wurden im nachfolgenden Zeitschema Blutproben entnommen, die zur Untersuchung folgender Werte herangezogen wurden: Koagulationsparameter, Hämoglobinwert, Blutchemie und die Gerinnungsfaktorkonzentration für Faktor X, II, V und VII (siehe auch Tabelle Protokoll zum Studienverlauf):

- 1.) Abnahme vor Injektion der ersten Gabe
- 2.) Abnahme 15 Minuten nach Verabreichung der ersten Injektion
- 3.) Abnahme 60 Minuten nach Verabreichung der ersten Injektion
- 4.) Alle weiteren Abnahmen erfolgten im stündlichen Abstand nach der ersten Injektion bis zum Ende der Transplantation.

Es erfolgte eine genaue Dokumentation der transfundierten Blutprodukte (EK, FFP, TK) und der Flüssigkeitssubstitution (Kristalloide, Kolloide), entsprechend dem Zeitschema präanhepatische, anhepatische und postanhepatische Phase. Wir erfassten intraoperative Besonderheiten und Komplikationen sowie die Art der Operationstechnik (piggy back, vonovenöser bypass usw). Neben der eventuellen Verabreichung von Antifibrinolytika oder Hämostatika dokumentierten wir auch den Flüssigkeitsverlust über Drainagen, das Volumen in den OP-Saugern, Menge an Aszites, Gewicht der OP-Tücher, OP-Tupfern usw. Außerdem hielten wir folgende Informationen zum Spenderorgan fest: Alter des Spenders, ABO- Kompatibilität, warme und kalte Ischämiezeit, Volumen und Art der Preservationslösung, ferner die qualitative Evaluation des Spenderorgans.

### *2.2.5.3 Postoperative Phase: Visite 3 und Abschlussuntersuchung: Visite 4*

24 Stunden sowie drei Tage nach der Operation fanden weitere Untersuchungen statt, die unter den Begriffen „Follow-Up“ oder „Visite 3“ zusammengefasst wurden. Der Begriff „Visite 4“ ist mit der Abschlussuntersuchung gleichzustellen. Die bei diesen Studienvisiten durchgeführten Untersuchungen dienten der Sicherheitsanalyse von rFVIIa und sind in ihrem zeitlichen Zusammenhang Kapitel 2.3.3 der Tabelle 5 „Übersichtsplan zum Studienprotokoll“ zu entnehmen.

Zu den festgesetzten Zeitpunkten wurde eine gründliche, körperliche Untersuchung durchgeführt, die Vitalparameter erfasst: Messung der Körpertemperatur, Blutdruck- und Pulsmessung in Ruhe und ein 12-Kanal-EKG geschrieben, um Veränderungen im Vergleich zum Vorbefund, also vor rFVIIa-Gabe zu erfassen. Eine Dopplersonographie der Lebergefäße, wobei ein Durchfluss durch die V. portae sowie durch die A. hepatica bis zur Aufteilung in den rechten und den linken intrahepatischen Zweig darstellbar sein musste, wurde ebenfalls zu den bestimmten Zeitpunkten durchgeführt. Stattfindende Blutkontrolluntersuchungen waren bei den Studienvisiten: Hämatologie/ Laborchemie, Koagulationsparameter, Gerinnungsfaktorkonzentrationsbestimmung (FII, FV, FX, FVII) und sind im Einzelnen der Tabelle „Protokoll zum Studienverlauf“ zu entnehmen.

Zusätzlich erfolgte 24 Stunden postoperativ eine genaue Dokumentation der Blutverluste über die Drainagen und der Gesamtanzahl an verabreichten Transfusionen sowie eine detaillierte Erhebung der gesamten Flüssigkeitssubstitution in der Zeit vom Operationsende bis 24 Stunden danach. Für das Auftreten unerwünschter Wirkungen galt ein Beobachtungszeitraum bis zum 30. postoperativen Tag.

### **2.3 Abbruchkriterien beider Studien**

Die Studien wurden mit sofortiger Wirkung abgebrochen, falls es zur Gefährdung der Patientensicherheit kam., die Teilnahme an anderen klinischen Studien mit nicht zugelassenen Substanzen während der Dauer der Studie stattfand oder das Studienprotokoll nicht befolgt werden konnte.

### **2.4 Studienmedikation**

In beiden Studien verabreichten wir rekombinant hergestellten Gerinnungsfaktor VIIa oder Plazebo als gefriergetrocknetes Pulver in Durchstechflaschen (Inhalt pro Ampulle 4,8 mg) und Wasser (8,5 ml) für Injektionszwecke zur Herstellung einer Lösung zur intravenösen Applikation, als Stabilisatoren zugesetzt: Natriumchlorid als isotonische Trägerlösung, Glycylglycerin zur pH-Stabilisierung, Mannitol als Trockenpulverstabilisator, Polysorbit 80 und Calciumchlorid. Die Studienmedikation wurde im Kühlschrank bei Temperaturen zwischen 2 und 8 Grad Celsius gelagert. Die Injektion erfolgte langsam über zwei Minuten. Die Patienten erhielten in der Hepatektomiestudie entweder 20 µg/kg KG rFVIIa, 80 µg/kg KG rFVIIa oder Plazebo. Teilnehmer der OLT-Studie erhielten als Studienmedikation entweder 60 µg/kg KG, 120 µg/kg KG oder Plazebo. In der Hepatektomiestudie erfolgte die Applikation einmalig vor Beginn der Operation. In der OLT-Studie wurde die Studienmedikation entsprechend folgendem Zeitschema appliziert: 10 Minuten vor Hautschnitt, dann alle zwei Stunden bis 30 Minuten vor Reperfusion der transplantierten Leber und bei Operationsende (Wundverschluss).

## 2.5 Besonderheiten beider Studienprotokolle bezüglich Blutverlusten und Substitution

Die Lebertransplantationen und Hepatektomien erfolgten entsprechend den Krankenhaus-Leitlinien und Standard-Prozeduren, mit folgenden Besonderheiten:

Die prophylaktische Gabe von Antifibrinolytika vor und während der Operationen war nicht gestattet. Eine Ausnahme stellte eine unkontrollierbare Blutung dar, die im Studienprotokoll als unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurde.

Genauere Dokumentation der Blutverluste:

1. verwendetes Volumen an Spülflüssigkeit während der gesamten Operation
2. Bestimmung der Aszitesmenge
3. Bestimmung des Blutvolumens im OP-Sauger
4. Gewichtsmessung von allen verwendeten OP-Tüchern, Tupfern, Verbänden (entsprechend der Dichte für Vollblut: 1,05g/ml)
5. Gesamtvolumen in Operationsdrainagen bis 24 Stunden postoperativ

Die Verabreichung von Transfusionen erfolgte erst, wenn es zu einem der folgenden Umstände kam:

Blutprodukt	Voraussetzung
Erythrozytenkonzentrat	Hämatokrit < 25% (*)
Fresh Frozen Plasma	INR > 1,5 oder aPTT > 1,5 des Ausgangswertes
Thrombozytenkonzentrat	Thrombozyten < 30.000/mm <sup>2</sup>
Kryoprecipitat oder Fibrinogenkonzentrat	Fibrinogen < 1,0 g/L

Tabelle 6: Intraoperative Transfusionsgrenzen

(\*) Gleiches galt für die Transfusion über ein autologes Transfusionssystem

Anzumerken ist, dass das Verhältnis EK:FFP 2:1 nicht überschritten werden sollte, es sei denn, es war klinisch indiziert.

## 2.6 Technische Verfahren

### 2.6.1 Randomisierung und Verblindung

Nach Vorliegen der Untersuchungs- und Laborergebnisse konnte die Randomisierung erfolgen. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelte, wurde der Patient mittels eines IVRS (interactive voice response system) randomisiert, ein Telefon-basiertes interaktives Sprachausgabesystem, das rund um die Uhr und auch am Wochenende zur Verfügung stand. Über dieses System erfolgte eine zufällige Studienarmzuteilung. Nach der Angabe des Patientengeschlechts sowie von Körpergröße und Gewicht, teilte das System Zahlencodes mit, die sich wiederum auch auf den Durchstechflaschen der Studienmedikation befanden. Die daher erfolgte Zuordnung und Dokumentation erlaubte nach Studienabschluss eine eindeutige Entschlüsselung, welcher Patient, welches Produkt erhalten hat.

### 2.6.2 Statistische Methoden

Alle randomisierten Patienten wurden in der Sicherheitsanalyse berücksichtigt, die Effizienzanalyse erfolgte nur bei den Patienten, die auch tatsächlich hepatektomiert, bzw. lebertransplantiert worden sind.

Nach der Durchführung der Studie bei 90 Patienten wurde von einem studienunabhängigen Arzt und einem Statistiker die Studie entblindet und einer Interimanalyse unterzogen.

Die ausgewerteten Ergebnisse sind als Medianwerte mit Minimum und Maximum angegeben, in Ausnahmefällen sind Mittelwerte und deren Standardabweichung verwandt worden, die aber gekennzeichnet sind.

#### 2.6.2.1 Statistische Methoden der Hepatektomie-Studie

Als primäres Studienziel galt die Reduktion der Anzahl an Patienten, die während der Leberteilresektion und in den ersten 48 Stunden nach der Operation Erythrozytenkonzentrat erhalten haben. Es wurde davon ausgegangen, dass 40% der Teilnehmer der Placebogruppe mit Erythrozytenkonzentrat transfundiert werden würden. Die Studie wurde so dimensioniert, dass es zu einer Reduktion der Anzahl der Patienten, die Erythrozytenkonzentrat bekommen um 50% erfolgen musste. Bei einer Stichprobengröße von 60 Patienten pro rFVIIa-Gruppe entspräche dies 20% der Teilnehmer, folglich höchstens 12 Patienten pro rFVIIa-Gruppe, die EK erhalten dürfen, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erzielen.

Der Vergleich der Anzahl der Patienten, die EK, FFP oder TK erhalten haben, erfolgte mittels einem logistischem Regressionsmodell. In dieses Modell flossen folgende Co-Variablen in die Analyse mit ein: Hämatokritausgangswert, OP-Art (Hepatektomie vs. Rehepatektomie), Art der Gefäßunterbindung (beispielsweise Pringle-Manöver) und die Resektionsart (nach der Brisbane Terminologie aus dem Jahre 2000).

Der Vergleich der Menge an transfundiertem Erythrozytenkonzentrat und allen weiteren sekundären Studienzielen, wie OP-Dauer, Krankenhausaufenthaltsdauer, Bedarf an Antifibrinolytika und Blutverlusten zwischen den Studiengruppen, wurde mit einem zweiseitigen Jonckheere-Terpstra-Test durchgeführt. Bei der Beurteilung der Hämatokritwertveränderung, der Koagulationsparameter und dem Auftreten von Nebenwirkungen kam der Fisher's exact Test zur Anwendung. Das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen wurde durch einen Cochran-Armitage-Test beurteilt.

Bei allen durchgeführten Analysen wurde der Wahrscheinlichkeitsfaktor  $p$  mit 5% festgelegt.

### *2.6.2.2 Statistische Methoden der OLT-Studie*

Die Berechnung der Stichprobengröße erfolgte unter Zuhilfenahme von Daten aus bereits stattgefundenen Lebertransplantationsstudien. Da die Werte für Bluttransfusionen einer großen Streubreite zwischen den lebertransplantierten Patienten unterliegen, brachte man sie mittels der Anwendung einer Logarithmischen Funktion  $y=\log(1+x)$ , wobei  $x$  die Anzahl an EK-Transfusionen aus vorangegangenen Studien ist, in Ordnung. So konnte das primäre Studienziel ermittelt werden und forderte eine 40%-ige Reduktion des Transfusionsbedarfs in der 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  KG rFVIIa-Gruppe und eine Studienteilnehmeranzahl von mindestens 60 Patienten pro Behandlungsgruppe.

Das primäre Studienziel, Anzahl der perioperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate, wurde mittels Jonckheere-Terpstra-Test ermittelt, ebenso wie der gesamte perioperative Transfusionsbedarf in ml (Verabreichung von FFP, Kristalloiden und Kolloiden), das Drainagevolumen, der intraoperative Blutverlust, die Operationsdauer, sowie die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation.

Unter Anwendung des Fisher's exact-Tests, einem logistischen Regressionsmodell, erfolgte der Vergleich der Studiengruppen hinsichtlich der Anzahl der Patienten, die Transfusionsprodukte (EK, FFP und TK) und Antifibrinolytika erhalten haben, die Untersuchung sämtlicher Laborparameter sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Bei allen durchgeführten Analysen wurde der Wahrscheinlichkeitsfaktor  $p$  mit 5% festgelegt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse der Studie zur Einmalgabe von rFVIIa bei Hepatektomie

##### 3.1.1 Patientendemographie

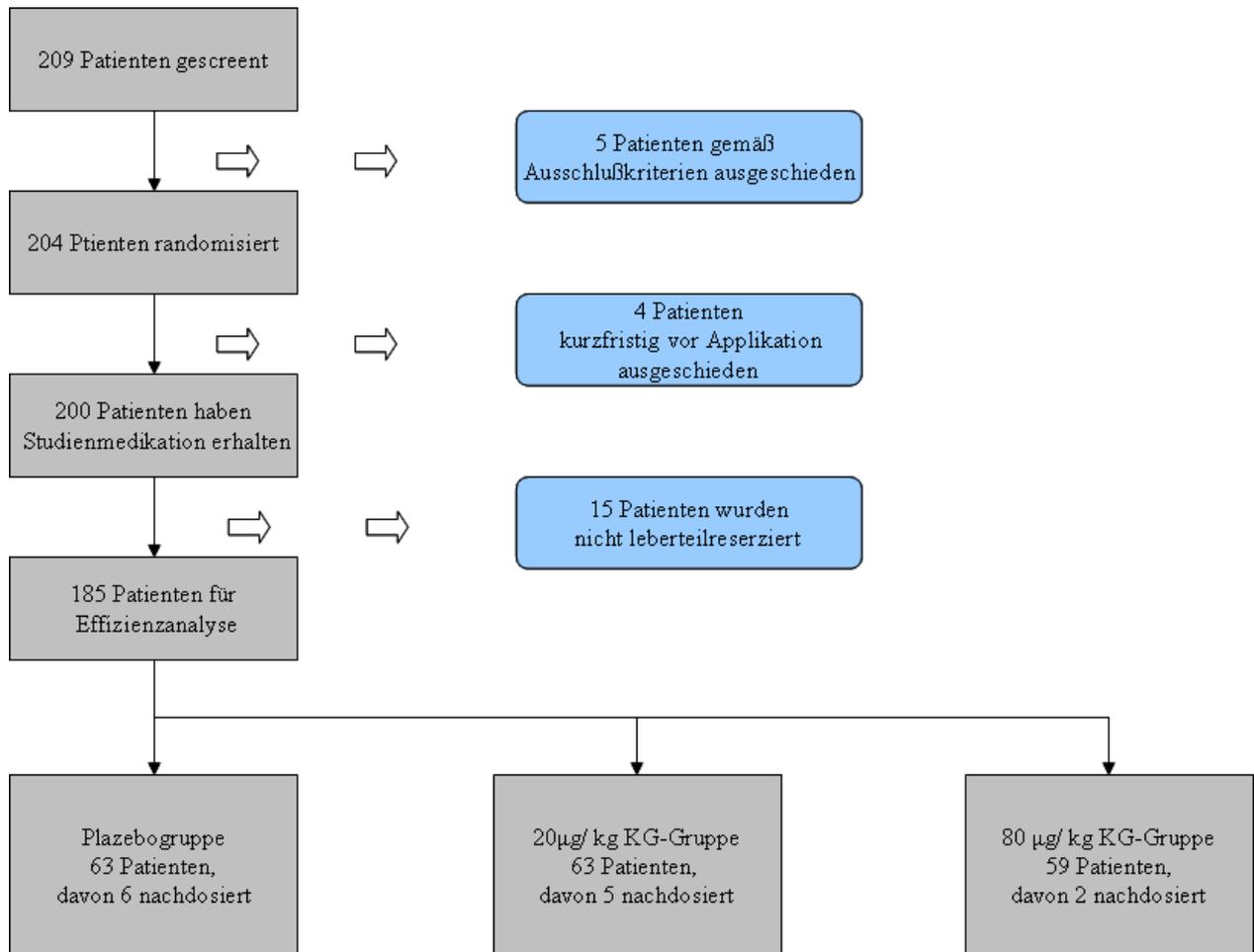


Abbildung 6: Diagramm zur Darstellung der Formation der Studienpopulation der Hepatektomie-Studie

Insgesamt wurden 209 Patienten zur Studienteilnahme für die Bolusgabe von rFVIIa bei Leberteilresektion gescreent, fünf Patienten fielen sofort aus dem Studienkollektiv heraus, da sie bereits zu diesem Zeitpunkt die Kriterien zur Studienteilnahme nicht erfüllten. Vier weitere Patienten wurden unmittelbar vor Gabe der Studienmedikation aus der Studiengruppe ausgeschlossen, aufgrund von Änderungen, die eine weitere Studienteilnahme unmöglich machten.

Zwischen Januar 2001 und Januar 2002 schlossen wir 200 Patienten in unsere Studie ein. Alle 200 Patienten erhielten die Studienmedikation, davon wurden 185 Patienten partiell hepatektomiert, bei 15 Patienten entschied sich der Chirurg intraoperativ gegen die Durchführung einer Leberteileresektion. Demzufolge konnten 200 Patienten zur Beurteilung der Sicherheit der Studienmedikation herangezogen werden und 185 zur Beurteilung der Effizienz.

### 3.1.2 Studienpopulation

	Plazebo	20 µg/kg KG rFVIIa	80 µg/kg KG rFVIIa
<b>Anzahl der Patienten</b>	63	63	59
<b>durchschnittliches Alter in Jahren</b>	56,2 ± 13,3	55,5 ± 13,8	57,9 ± 11,9
<b>Geschlechterverteilung in %</b>			
- weiblichen Geschlechts	34 (54%)	34 (54%)	24 (41%)
- männlichen Geschlechts	29 (46%)	29 (46%)	35 (59%)
<b>Hämatokritausgangswert in %</b>	36,9 ± 5,6	37,0 ± 5,2	37,3 ± 4,4
<b>Prothrombinzeit in s</b>	12,5 ± 1,8	12,5 ± 1,6	13,1 ± 3,3
<b>FVII:C, U/ml</b>	0,67 ± 0,62	0,62 ± 0,33	0,61 ± 0,17
<b>Art der Hepatektomie</b>			
- Rehepatektomie	3 (5%)	4 (6%)	2 (3%)
- Erweiterte Hepatektomie	11 (17%)	12 (19%)	8 (14%)
- im Rahmen eines großen bauchchirurgischen Eingriffs stattfindende Hepatektomie	22 (35%)	17 (27%)	14 (24%)
<b>Tumorgewicht in g</b>	645 ± 588	667 ± 530	714 ± 591
<b>Abklemmung der Pfortader oder der V. cava oder von beiden Gefäßen</b>	36 (57%)	44 (70%)	40 (68%)
<b>Komplikationen, die Blutungsrisiko erhöhen</b>	7 (11%)	12 (19%)	4 (7%)

Tabelle 7: Ausgangsprofil der Studienteilnehmer der Hepatektomiestudie

Von den 185 Studienteilnehmern, 93 männlichen und 92 weiblichen Geschlechts, wurden 63 Patienten der Plazebogruppe zugeteilt, 63 Patienten der 20 µg/kg KG-rFVIIa-Gruppe und 59 Patienten der 80 µg/kg KG-rFVIIa-Gruppe.

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer belief sich auf 56,2 Jahre ± 13,3 in der Plazebogruppe, auf 55,5 Jahre ± 13,8 in der 20 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und auf 57,9 Jahre ± 11,9 in der 80 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe.

Die drei wichtigsten Ausgangswerte zur Beurteilung der Effizienz der Studienmedikation waren im Einzelnen der Hämatokritwert, die Prothrombinzeit und die Faktor-VII-Konzentration im Serum.

In der Placebogruppe lagen die im Durchschnitt ermittelten Werte bei  $36,9\% \pm 5,6$  für den Hämatokritwert, die Prothrombinzeit lag bei  $12,5s \pm 1,8$  und die Faktor-VII-Konzentration im Mittel bei  $0,65/ml \pm 0,36$ .

In der  $20 \mu\text{g/kg}$  KG-rFVIIa-Gruppe lag der Hämatokrit vor OP-Beginn bei  $37,0\% \pm 5,2$ , der Wert für die Prothrombinzeit bei  $12,5s \pm 1,6$  und der Ausgangswert der Faktor-VIIa-Konzentration bei  $0,62 \pm 0,32$ .

Die präoperativen Werte der Studienteilnehmer, die der  $80 \mu\text{g/kg}$  KG-rFVIIa-Gruppe zugeteilt waren, sahen wie folgt aus: Hämatokritwert  $37,3\% \pm 4,4$ , Prothrombinzeit  $13,1s \pm 3,3$  und die Faktor-VII-Konzentration im Serum  $0,61/ml \pm 0,17$ .

Den festgelegten Beobachtungszeitraum von sieben Tagen durchliefen 193 Patienten, da sieben Patienten im Verlauf verstarben. Alle Probanden unterzogen sich aufgrund eines nicht-zirrhatischen Krankheitsbildes der Leberteilresektion.

### 3.1.3 Ergebnisse des primären Studienziels: Anzahl der Patienten, die Erythrozytenkonzentrat erhalten haben

Zur Beurteilung der Effizienz von rFVIIa wurde als primäres Studienziel die Anzahl der Patienten festgelegt, die intra- und perioperativ, also bis 48 Stunden nach OP-Ende, Erythrozytenkonzentrat erhalten haben. Dabei wurden bestimmte Grenzen festgelegt, ab denen Transfusionen laut Studienprotokoll gestattet waren (siehe auch 2.6 Besonderheiten beider Studienprotokolle hinsichtlich Blutverlusten und Substitution). Unter Respektierung dieser Regeln fanden sich folgende Ergebnisse hinsichtlich der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Abbildung 7 gibt die genaue Verteilung der Patienten, die transfundiert worden sind, graphisch wieder.

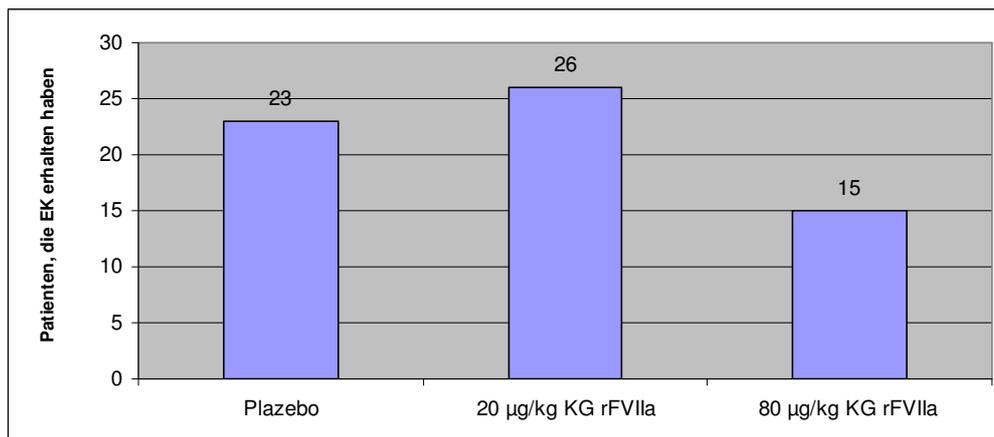


Abbildung 7: Anzahl der Patienten, die intraoperativ EK erhalten haben

23 Patienten der Placebogruppe, entsprechend 37% (23 von 63) dieses Studienarmes, erhielten intraoperativ Erythrozytenkonzentrat. Demzufolge erhielten 40 Patienten intraoperativ und in den ersten 48 Stunden postoperativ überhaupt kein Erythrozytenkonzentrat.

Die 20 µg/kg KG-rFVIIa-Gruppe hatte 26 zu transfundierende Patienten, entsprechend 41% (26 von 63) der gesamten Gruppengröße. Daraus ergibt sich, dass 37 Patienten dieses Studienarmes intra- sowie perioperativ keine Transfusionen benötigten.

In der 80 µg/kg KG-rFVIIa-Gruppe wurden 15 Patienten, folglich 25% (15 von 59) der Studiengruppe mit Erythrozytenkonzentrat auftransfundierte. Daraus folgt, dass 44 Patienten im festgelegten Beobachtungszeitraum kein Erythrozytenkonzentrat erhalten haben.

Die einmalige Gabe von rFVIIa in der Dosierung 20 µg/kg KG oder 80 µg/kg KG verhinderte leider nicht die Transfusion von Erythrozytenkonzentrat in einem statistisch signifikanten Umfang, nach Verwendung des logistischen Regressionsmodell ist  $p=0,086$ .

### 3.1.4 Ergebnisse der sekundären Studienziele

Im Folgenden werden die sekundären Studienziele aufgezeigt, die im Einzelnen aus dem Transfusionsbedarf unterschiedlicher Blutprodukte, der Gabe von Antifibrinolytika, dem Blutverlust, der Operationsdauer, der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation und dem Verlauf der Faktor VIIa-Konzentration im Serum bestanden.

#### 3.1.4.1 Transfusionsbedarf

Bei der Aufzeichnung des Transfusionsbedarfs ging es um die Anzahl der Patienten, die intra- bzw. perioperativ Fresh-Frozen-Plasma und/oder Thrombozytenkonzentrat erhalten haben, sowie um die Menge an transfundiertem Erythrozytenkonzentrat in ml pro transfundiertem Patienten im zeitlichen Zusammenhang zur Operation.

In der Placebogruppe (n=63) erhielten die 23 mit EK transfundierten Patienten medianwertig 700ml RBC (Min 450ml; Max 4500ml). Sieben der 63 Patienten erhielten mindestens ein Fresh-Frozen-Plasma-Konzentrat, zwei Patienten dieser Gruppe erhielten Thrombozytenkonzentrat, davon ein Patient intraoperativ, der andere im perioperativen Verlauf.

Die Verteilung in der 20 µg/kg KG rFVIIa-Studiengruppe (n=63) sah folgendermaßen aus. Die 26 mit RBC versorgten Patienten erhielten im Median 910ml, Min 471ml, Max 4200ml Erythrozytenkonzentrat, zwölf Patienten erhielten Fresh-Frozen-Plasma Konzentrate und drei Patienten bekamen Thrombozytenkonzentrate, einer intraoperativ, die beiden anderen perioperativ.

Patienten der 80 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe (n=59) zeigten dieses Verteilungsmuster: 25% der Studienteilnehmer entsprechend 15 Patienten, die im intra- bzw. perioperativen Verlauf EK erhalten haben, wobei der Bedarf bei 600ml im Median, Min 500ml, Max 3820ml lag. 13 Patienten bekamen FFP-Konzentrate transfundiert und keiner der Patienten erhielt Thrombozytenkonzentrat.

Kein Patient der drei Studiengruppen wurde mit Kryopräzipitat oder anderen Transfusionsprodukten versorgt.

Kein statistisch signifikanter Unterschied bestand zwischen den Studiengruppen hinsichtlich des Transfusionsbedarfs an EK in ml. Unter Zuhilfenahme des Jonckheere-Terpstra-Tests wurde für p der Wert 0,784 ermittelt.

Ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied bestand zwischen den drei Behandlungsgruppen bezüglich der Anzahl der Patienten, die intra- und perioperativ FFP erhalten haben, was p=0,129 mittels logistischem Regressionsmodell errechneter Wert, widerspiegelt.

Die beschriebenen Ergebnisse sind den beiden nachstehenden Tabellen exakt zu entnehmen, Tabelle 8 und 9.

		Plazebo	20 µg/kg KG rFVIIa	80 µg/kg KG rFVIIa
Anzahl der Patienten		63	63	59
Intraoperativ verabreichtes EK				
	Nein	48	43	50
	Ja	15	20	9
	Median	600	675	600
	Min / Max	250 / 4500	285 / 3150	500 / 1961
In ersten 24 h postoperativ verabreichtes EK				
	Nein	53	50	56
	Ja	10	13	3
	Median	543	756	500
	Min / Max	276 / 970	231 / 2400	500 / 585
Zwischen 24 und 48h postoperativ verabreichtes EK				
	Nein	62	58	54
	Ja	1	5	5
	Median	500	573	750
	Min / Max	500 / 500	250 / 3000	500 / 1859
Verabreichtes EK gesamt (intra- und perioperativ)				
	Nein	40	37	44
	Ja	23	26	15
	Median	700	910	600
	Min / Max	450 / 4500	471 / 4200	500 / 3820

Tabelle 8: Zeitlicher Zusammenhang der EK-Gabe

		Plazebo	20 µg/kg KG rFVIIa	80 µg/kg KG rFVIIa
Anzahl der Patienten		63	63	59
Patienten, die intraoperativ FFP erhielten				
	Nein	58	58	56
	Ja	4	5	3
Patienten, die in den ersten 24 h postoperativ FFP erhielten				
	Nein	59	56	55
	Ja	4	7	4
Patienten die zwischen 24 und 48h postoperativ FFP erhielten				
	Nein	61	58	50
	Ja	2	5	9
Gesamtanzahl der Patienten die FFP erhielten (intra- und perioperativ)				
	Nein	56	51	46
	Ja	7	12	13

Tabelle 9: Anzahl der Patienten, die intra- und perioperativ FFP erhalten haben

### 3.1.4.2 Anzahl der Patienten, die Antifibrinolytika erhalten haben

Unter diesem Punkt wurden die Patienten zusammengefasst, die während der Operation und in den ersten 48 Stunden postoperativ Antifibrinolytika, wie Aprotinin oder Tranexamsäure, erhalten haben.

Insgesamt war von all unseren Studienpatienten nur bei acht Patienten die Gabe von Antifibrinolytika erforderlich. Die Verteilung auf die unterschiedlichen Studiengruppen sah folgendermaßen aus: intraoperativ erhielten drei Patienten der Plazebogruppe, ein Patient der 20 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und ein Patient der 80 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe im Rahmen unkontrollierbarer Blutungen Antifibrinolytika. In den ersten 48 Stunden postoperativ erhielt kein Patient der Plazebogruppe Antifibrinolytika, ein Patient der 20µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und zwei Patienten der 80µg/kg KG rFVIIa-Gruppe bekamen Antifibrinolytika verabreicht, wobei die Gabe als unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurde.

Auch hier ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen. Das Signifikanzniveau p lag bei 0,370 für die intraoperative Phase und bei 0,084 für die ersten 48 Stunden postoperativ, ermittelt wurden diese Werte mit dem Jonckheere-Terpstra-Test.

### 3.1.4.3 Blutverlustparameter: intraoperativ bis 24 Stunden postoperativ

Bei der Beurteilung des Blutverlustes wurde neben der Flüssigkeit in den OP-Saugern und Drainagen, das Gewicht der benutzten OP-Tücher und Tupfer bestimmt. Abzüglich der Aszitesmenge und verwandter Spülflüssigkeit kam es schlussendlich zu den nachstehenden Ergebnissen. Außerdem zeichneten wir den intraoperativen Hämatokritwertverlauf auf.

	Plazebo	20 µg/kg KG rFVIIa	80 µg/kg KG rFVIIa
Anzahl der Patienten	63	63	59
Intraoperativer Blutverlust in ml			
Anzahl dokumentierter Patienten	55	56	51
Median	1050	812	700
Min / Max	79 / 7200	100 / 5850	70 / 4430
Drainagevolumen bis 24h postoperativ in ml			
Anzahl dokumentierter Patienten	51	50	45
Median	350	250	300
Min / Max	0 / 1550	0 / 4495	60 / 880

Tabelle 10: Blutverlust und Drainagevolumen bei Hemihepatektomie

Der mittlere intraoperative Blutverlust in der Plazebogruppe belief sich auf 1050ml, der minimalste Blutverlust lag bei 79ml, der maximale Blutverlust bei 7200ml. Das drainierte Volumen bis 24 Stunden nach Operationsende betrug 350ml (Min 0ml Max 1550ml), mit einem durchschnittlichen Hämatokritwert von 3,3 der Drainageflüssigkeit.

In der 20 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe lagen die Medianwerte für den Blutverlust bei 812ml (Min 100ml, Max 5850ml). Das Drainagevolumen 24 Stunden postoperativ ergab 250ml (Min 0ml Max 4495ml), wobei ein durchschnittlicher Hämatokritwert von 5,1 der Flüssigkeit zu finden war.

Die 80 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe lag mit dem geringsten Blutverlust bei 700ml. Der Patient, der den geringfügigsten Blutverlust erlitt war mit 70ml zu dokumentieren, der Patient mit dem größten Blutverlust verlor 4430ml. 24 Stunden nach OP-Ende fand sich in dieser Gruppe der Medianwert für das Drainagevolumen von 300ml (Min 60ml Max 880ml) mit einem durchschnittlichen Hämatokritwert von 2,8%.

Auch hier war kein statistisch signifikanter Effekt von rFVIIa den gesamten Blutverlust betreffend zu ermitteln, hier lag p bei 0,107, ermittelt unter Zuhilfenahme des Jonckheere-Terpstra-Tests.

Das Drainagevolumen lieferte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, hier lag p bei 0,206, ebenfalls mit Jonckheere-Terpstra-Test beurteilt.

### 3.1.4.4 Hämatokritwertverlauf

Keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Hämatokritwertes zwischen den Behandlungsgruppen.

	Plazebo	20 µg/kg rFVIIa	80 µg/kg rFVIIa
Anzahl der Patienten	63	63	59
Hämatokrit präoperativ			
N	60	61	56
Mittelwert	36,90	37,00	37,30
SD	5,60	5,20	4,40
Hämatokrit bei OP-Ende			
N	58	57	55
Mittelwert	31,20	30,40	33,30
SD	6,50	5,80	5,60
Hämatokrit Änderung prä- zu postoperativ			
N	58	57	54
Mittelwert	-5,70	-6,40	-3,70
SD	5,70	6,70	5,00

Tabelle 11: Hämatokritwerte vor und nach Hemihepatektomie

### 3.1.4.5 Operationsdauer

Die Operationsdauer, festgelegt als die Zeit zwischen Hautschnitt und Wundverschluss, ergab folgende Ergebnisse.

In der Plazebogruppe dauerten die durchgeführten Hepatektomien 229 Minuten, mindestens 73 Minuten, maximal 530 Minuten. Die 20 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe zeigte eine mittlere Operationszeit von 227 Minuten, mindestens 52 Minuten, die längste Operation dauerte 700 Minuten. In der 80 µg/kg KG-rFVIIa-Gruppe wurden die Patienten medianwertig 205 Minuten operiert, die kürzeste Operation war nach 50 Minuten, die längste nach 678 Minuten beendet.

Bei der Operationsdauer konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Studienarmen gefunden werden,  $p=0,214$  (Jonckheere-Terpstra-Test).

### 3.1.4.6 Dauer des Aufenthaltes auf der ITS und Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus

Von den 63 Patienten der Placebogruppe blieben 13 Patienten länger als sieben Tage auf der Intensivstation, die anderen Patienten dieses Studienarmes zeigten eine durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer von 8,3 Tagen.

Insgesamt neun der 63 Patienten der 20µg/kg KG rFVIIa-Gruppe verblieben länger als sieben Tage auf der Intensivstation. Die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei dem Rest dieser Gruppe bei 6,6 Tagen.

Die 80µg/kg KG rFVIIa-Gruppe beinhaltete neun Patienten, bei denen sich der Aufenthalt auf der ICU auf mehr als sieben Tage belief. Die restlichen 50 Patienten blieben im Durchschnitt 7,6 Tage im Krankenhaus.

Wir konnten keinen statistisch signifikanten Effekt von rFVIIa die Aufenthaltsdauer betreffend nachweisen, der Jonckheere-Terpstra-Test ergab für  $p=0,950$ .

### 3.1.4.7 Gesamtvolumenersatz an Kristalloiden und Kolloiden

Im Folgenden werden die Medianwerte des intraoperativen Gesamtvolumenersatzes an Kristalloiden und Kolloiden angegeben. In der Placebogruppe erhielten die Studienpatienten 4350ml Kristalloide und Kolloide im Rahmen der Volumenersatztherapie. In der 20µg/kg KG rFVIIa-Gruppe erfolgte die Volumensubstitution neben den Transfusionsprodukten mit 4000ml Kristalloid- und Kolloidflüssigkeit. Patienten der 80µg/kg KG rFVIIa wurden mit 3500ml Kristalloiden und Kolloiden versorgt. Die Werte sind im Einzelnen der nachstehenden Tabelle zu entnehmen.

	Placebo	20 µg/kg KG rFVIIa	80 µg/kg KG rFVIIa
Anzahl der Patienten	63	63	59
Intraoperativer Gesamtvolumenersatz an Kristalloiden und Kolloiden in ml.			
Median	4350	4000	3500
Min / Max	25 / 15300	1500 / 14471	1500 / 16991

Tabelle 12: Intraoperativer Gesamtvolumenersatz an Kristalloiden und Kolloiden

Auch hier wieder kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen, Jonckheere-Terpstra-Test  $p=0,155$ .

### 3.1.4.8 Analyse der Faktor VIIa-Konzentration im Plasma

Dieser Studienteil wurde unter Berücksichtigung von 200 Studienpatienten, die Sicherheitspopulation darstellend, ausgewertet.

Der Ausgangswert der rFVIIa-Konzentration lag vor Operationsbeginn bei 0,65 U/ml in der Plazebogruppe, bei 0,61 U/ml in der 20µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und bei 0,61 U/ml in der 80µg/kg KG-Gruppe, was dem unteren Normbereich entspricht, dieser liegt zwischen 0,54 und 1,23 U/ml.

Der Verlauf der FVII-Aktivität ist in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt. Es erfolgte wie erwartet ein fast proportionaler Anstieg der FVIIa-Konzentration zur Dosierung in den rFVIIa-Behandlungsgruppen.

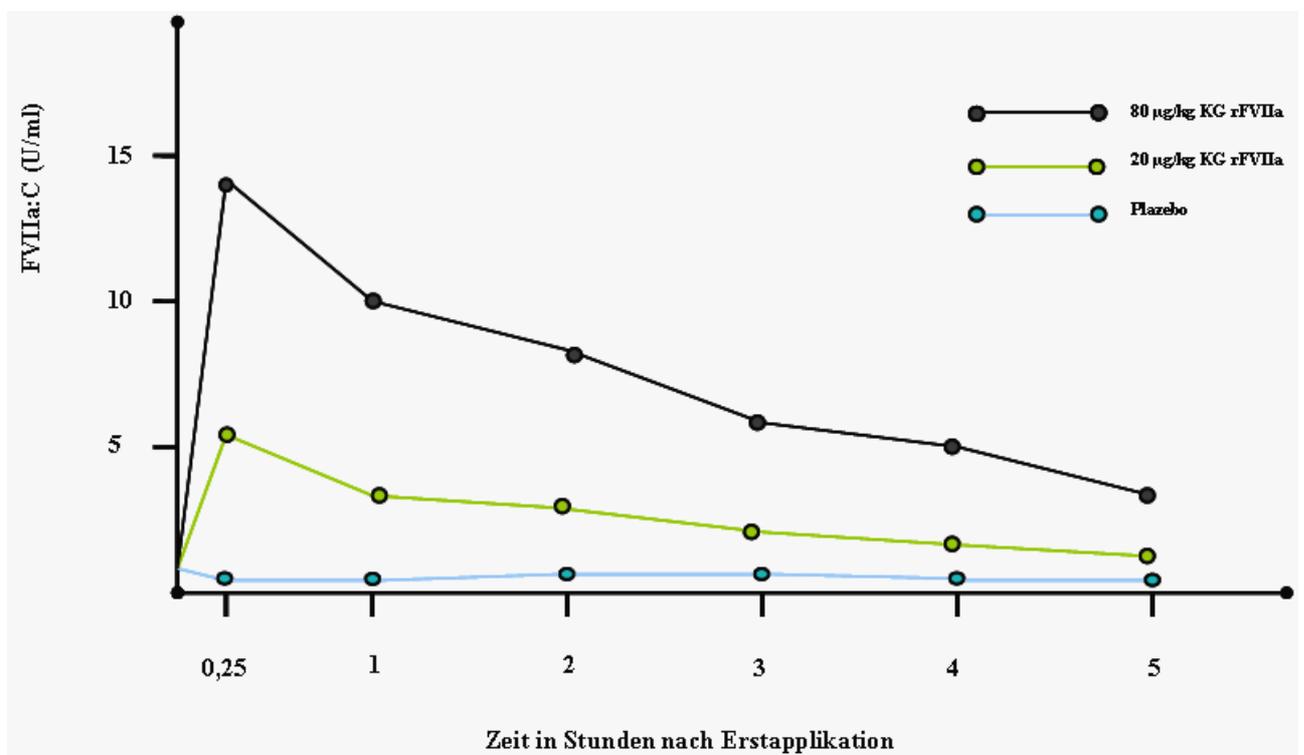


Abbildung 8: Konzentrationsverlauf des FVII während der Hepatektomie

Die Werte der FVII-Aktivität lagen in den rFVIIa-Behandlungsgruppen zu jedem Zeitpunkt intraoperativ signifikant höher als in der Placebogruppe,  $p < 0,01$ . Eine Ausnahme stellte der 5-Sunden-Wert in der 20 $\mu$ g/kg KG rFVIIa-Gruppe dar.

		Plazebo	20 $\mu$ g/kg rFVIIa	80 $\mu$ g/kg rFVIIa
Anzahl der Patienten		68	66	66
FVII:C präoperativ				
N		58	60	59
Mittelwert		0,65	0,61	0,61
SD		0,36	0,32	0,17
			#p <0,01	
FVII:C 15 Min nach OP-Beginn				
N		61	66	63
Mittelwert		0,54	6,16	14,14
SD		0,17	8,43	4,23
			#p <0,01	
FVII:C 1 Stunde nach OP-Beginn				
N		61	64	60
Mittelwert		0,51	3,47	10,29
SD		0,16	1,28	3,04
			#p <0,01	
FVII:C 2 Stunden nach OP-Beginn				
N		56	59	52
Mittelwert		0,47	2,36	7,50
SD		0,16	0,89	2,30
			#p <0,01	
FVII:C 3 Stunden nach OP-Beginn				
N		41	45	38
Mittelwert		0,45	1,58	4,99
SD		0,13	0,61	1,76
			#p <0,01	
FVII:C 4 Stunde nach OP-Beginn				
N		26	30	22
Mittelwert		0,40	1,03	3,41
SD		0,13	0,45	1,40
			#p <0,01	
FVII:C 5 Stunde nach OP-Beginn				
N		13	14	8
Mittelwert		0,35	0,73	2,59
SD		0,12	0,35	1,20

Tabelle 13:Konzentration von FVII im Plasma in U/ml

### 3.1.5 Sicherheitsanalyse der Hepatektomiestudie

200 Patienten erhielten die Studienmedikation und konnten somit für die Beurteilung der Sicherheitsanalyse herangezogen werden, obwohl nur 185 Patienten tatsächlich hepatektomiert wurden. Davon waren 68 Patienten Teil der Placebogruppe, 66 Patienten in der 20 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und 66 Patienten gehörten zur 80 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe.

#### 3.1.5.1 Prothrombinzeit

Die präoperativen Ausgangswerte für die Prothrombinzeit lagen in allen drei Behandlungsgruppen im Normbereich, es wurden in den Studienarmen Mittelwerte zwischen 82 und 85% ermittelt.

Nach Applikation der Studienmedikation hielten sich die Mittelwerte in der Placebogruppe im Bereich zwischen 70 und 80%, wobei die Prothrombinzeit gegen OP-Ende im Vergleich zum Beginn auf 69,8% verkürzt war.

In der 20µg/kg KG rFVIIa-Gruppe kam es 15 Minuten nach OP-Beginn zu einem mittelwertigen Anstieg von 124%, dieser Wert glich sich nach fünf Stunden dem Wert der Placebogruppe an und lag bei 70,1%.

In der 80µg/kg KG rFVIIa-Gruppe war der Anstieg der Prothrombinzeit 15 Minuten nach Operationsbeginn mit 128% zu dokumentieren, wobei der Abfall auf Werte der Placebogruppe sich langsamer vollzog, sodass auch bei Operationsende noch Werte von über 100% zu finden waren.

Die Werte der Prothrombinzeit lagen bei Studienende in allen drei Studienarmen im Normbereich.

#### 3.1.5.2 Weitere Veränderungen des Gerinnungslabors

##### 3.1.5.2.1 Thrombozytenzahl im Plasma

Präoperativ lagen die Werte für die Thrombozytenkonzentration in allen drei Studiengruppen im unteren Normbereich. Kein statistisch signifikanter Effekt der rFVIIa-Gabe auf die Thrombozytenkonzentration im Plasma wurde ermittelt, weder 1 Stunde nach rFVIIa-Gabe, noch 24 Stunden postoperativ. Die Thrombozytenkonzentration der Studienpatienten hielt sich relativ konstant im unteren Normbereich während des gesamten Beobachtungszeitraums. Die mittels Jonckheere-Terpstra-Test ermittelten p-Werte lagen für 1 Stunde nach OP-Beginn bei 0,634, der 24 Stunden-Wert für p betrug 0,851.

##### 3.1.5.2.2 Fibrinogenkonzentration

Große Unterschiede in der Fibrinogen-Konzentration zwischen den einzelnen Studienpatienten waren zu finden, die ermittelten Medianwerte lagen jedoch für alle drei Studiengruppen im Normbereich. Auch hier konnte kein signifikanter Effekt durch rFVIIa-Gabe erzielt werden. Der Jonckheere-Terpstra-Test zeigte für die Fibrinogenkonzentration 1 Stunde nach OP-Beginn  $p=0,360$  und für die Konzentration 24 Stunden nach rFVIIa-Gabe  $p=0,645$ .

### 3.1.5.2.3 D-Dimere

Der Wert für die D-Dimere stieg intraoperativ in allen drei Behandlungsgruppen erwartungsgemäß an und blieb auch in der postoperativen Phase im hochnormalen Bereich. Die höchsten D-Dimer-Werte fanden sich intra- wie auch postoperativ in den beiden rFVIIa-Behandlungsgruppen. Der Vergleich der Werte präoperativ zu 24 Stunden nach Operationsende zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis von  $p=0,038$  (Jonckheere-Terpstra-Test). Die einzelnen Werte sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

		Plazebo	20 µg/kg KG rFVIIa	80 µg/kg KG rFVIIa
Anzahl der Patienten		68	66	66
D-Dimere präoperativ				
	Anzahl dokumentierter Patienten	58	57	59
	Min / Max	44 / 726	40 / 568	39 / 1554
	Mittelwert	193,2	186,4	216,5
	SD	148,7	132,7	225
D-Dimere 24h postoperativ				
	Anzahl dokumentierter Patienten	58	55	58
	Min / Max	88 / 1627	82 / 4553	142 / 5036
	Mittelwert	661,2	792	935,1
	SD	412,1	680	758,4

Tabelle 14: Ergebnisse der D-Dimer-Konzentration

### 3.1.5.2.4 AT-III

Die Ausgangswerte für ATIII lagen in allen drei Studiengruppen um einen Mittelwert von 96. Intraoperativ fielen die Werte für ATIII deutlich ab, folglich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen. Der Jonckheere-Terpstra-Test ergab für  $p=0,916$  im prä-postoperativen Vergleich.

### 3.1.5.2.5 Plasmin-Antiplasmin-Komplex

Hier fand nur eine präoperative Dokumentation statt. Die Werte für PAP waren in allen drei Behandlungsgruppen vergleichbar, mit einem Mittelwert von 650µg, was dem Normbereich entspricht.

### 3.1.5.2.6 $F_{1+2}$

Aus der Erhebung dieser Daten konnten keine Schlüsse gezogen werden, da die Werte für  $F_{1+2}$  in einem abnorm hohen Bereich lagen. Es ist bekannt, dass Patienten, die an Krebs erkrankt sind, höhere Werte aufzeigen, doch diese lagen außerhalb der bekannten Bereiche. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass das Blut aus Kathetern und nicht über eine direkte Punktion gewonnen wurde, bekanntermaßen könnten auf diese Art und Weise Thrombozytenparameter verfälscht werden <sup>49</sup>.

### 3.1.5.2.7 FII, FV und FX-Konzentration

Für alle drei Gerinnungsfaktoren galt, dass sie in den rFVIIa-Behandlungsgruppen signifikant höhere Werte 15 Minuten, eine und zwei Stunden nach Applikation als in der Placebogruppe aufwiesen. Dieser Effekt kann in einem Zusammenhang mit der Aktivierung ihrerseits durch rFVIIa stehen.

### 3.1.5.2.8 Protein S und Protein C

Protein S und C fielen intraoperativ in allen drei Behandlungsgruppen deutlich ab, ohne dabei Unterschiede zwischen den Gruppen aufzuweisen. In allen drei Studienarmen lagen die Werte von Protein C und S zu jeder Zeit im Normbereich, wohingegen bei verlängerter Operationsdauer die Werte leicht außerhalb des Normbereichs lagen. Demzufolge ist auch hier kein Effekt der rFVIIa-Medikation auszumachen.

### 3.1.5.3 Auftreten unerwünschter Ereignisse

Von den insgesamt 200 Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben, zeigten 158 Patienten 487 unerwünschte Ereignisse. Die häufigsten zu findenden Nebenwirkungen waren Übelkeit, Obstipation, Fieber, Hypotension und Schlaflosigkeit. Es konnten keine Unterschiede bei der Verteilung dieser Nebenwirkungen zwischen den Studiengruppen gefunden werden. Alle nichtthrombotischen, schwerwiegenden Nebenwirkungen konnten als unwahrscheinlich durch rFVIIa-Gabe ausgelöste Ereignisse eingestuft werden.

In der Placebogruppe (n=68) kam es bei insgesamt 54 Patienten zu 161 unerwünschten Ereignissen, wovon zehn, bei neun Patienten schwerwiegender Natur waren. Von diesen neun schwerwiegenden Ereignissen handelte es sich in drei Fällen um thrombembolische Komplikationen. Bei zwölf Patienten kam es zu 13 Fällen von Blutungskomplikationen, und drei Patienten verstarben im Verlauf des Beobachtungszeitraumes.

173 Zwischenfälle ereigneten sich bei 55 Studienteilnehmern der 20 µg/kg KG-rFVIIa-Gruppe (n=66), bei elf Patienten handelte es sich um insgesamt 13 schwerwiegende Ereignisse mit drei thrombembolischen Komplikationen. Bei 15 Patienten fanden 16 ernsthafte Blutungskomplikationen statt. Vier Patienten dieses Studienarmes überlebten den Beobachtungszeitraum nicht.

Bei 49 Patienten der 80 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe wurden 153 Fälle von unerwünschten Ereignissen bekannt, davon handelte es sich in elf Fällen um ernsthafte Komplikationen, wobei drei davon auf ein thrombembolisches Ereignis zurückzuführen waren. Zehn Patienten entwickelten während der Studienteilnahme zwölf Fälle von Blutungskomplikationen. In dieser Gruppe kam es zu keinem Todesfall.

	Plazebo		20 µ/kg KG rFVIIa-Gruppe		Durchschnittliche Wartezeit	
	n	(%) E	n	(%) E	n	(%) E
Patientenanzahl	68		66		66	
Nebenwirkungen	54 (79%)	161	55 (83%)	173	56 (79%)	161
Ernsthafte Nebenwirkungen	9 (13%)	10	11 (17%)	13	7 (11%)	11
Thrombembolische Ereignisse	3 (4,4%)	3	3 (4,6%)	3	3 (4,6%)	3
Blutungskomplikationen	12 (18%)	13	15 (23%)	16	10 (15%)	12
Todesfälle	3		4		0	

Tabelle 15: Darstellung der Verteilung von unerwünschten Ereignissen in den drei Studienarmen

Insgesamt kam es zu neun schwerwiegenden, thrombembolischen, unerwünschten Ereignissen, wovon drei in jedem Studienarm zu finden waren.

Vier Patienten erlitten eine tiefe Beinvenenthrombose, zwei Patienten der Plazebogruppe, am ersten postoperativen Tag festgestellt, und zwei Patienten in der 80 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe, am zweiten bzw. dritten postoperativen Tag festgestellt. Die Thrombosen der tiefen Beinvenen verliefen bei allen vier Patienten ohne klinische Zeichen und wurden lediglich durch die durch das Studienprotokoll vorgeschriebene Doppler-Sonographie detektiert.

Lungenarterienembolien (LAE) zeigten sich bei zwei Patienten. Ein Patient, der Plazebogruppe zugehörig, entwickelte ohne den Anhalt einer tiefen Beinvenenthrombose eine LAE. Das andere Ereignis betraf einen Patienten der 80 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe am siebten postoperativen Tag, wobei bei diesem Patienten zeitgleich eine partielle Thrombose der linken Vena jugularis interna, dem Ort des zentralvenösen Zugangs, zu finden war.

Das Ereignis einer partiellen Portalvenenthrombose betraf zwei Wochen nach der Operation einen Patienten der Plazebogruppe. Der Patient starb an Leberversagen, wahrscheinlich aufgrund der großen Ausdehnung der Leberresektion.

Zwei Patienten der 20 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe erlitten einen Myokardinfarkt, ein Patient entwickelte am ersten postoperativen Tag einen Hinterwandinfarkt. Ein weiterer Patient zeigte im EKG Zeichen eines Myokardinfarkts sowie im Röntgen-Thorax Zeichen eines Lungenödems. Der Patient starb im Verlauf an Multiorganversagen.

Insgesamt starben sieben Patienten in einem zeitlichen Verlauf von neun bis 92 Tagen, drei Patienten der Plazebogruppe und vier Patienten der 20 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe. Die Todesursachen waren Leberversagen, Pneumonie, Lungenödem und Multiorganversagen, wobei die Applikation für das Auftreten der Todesfälle der Studienmedikation als wenig wahrscheinlich in Frage kommt.

## 3.2 Ergebnisse der Studie zur repetitiven Gabe von rFVIIa bei OLT

### 3.2.1 Patientendemographie

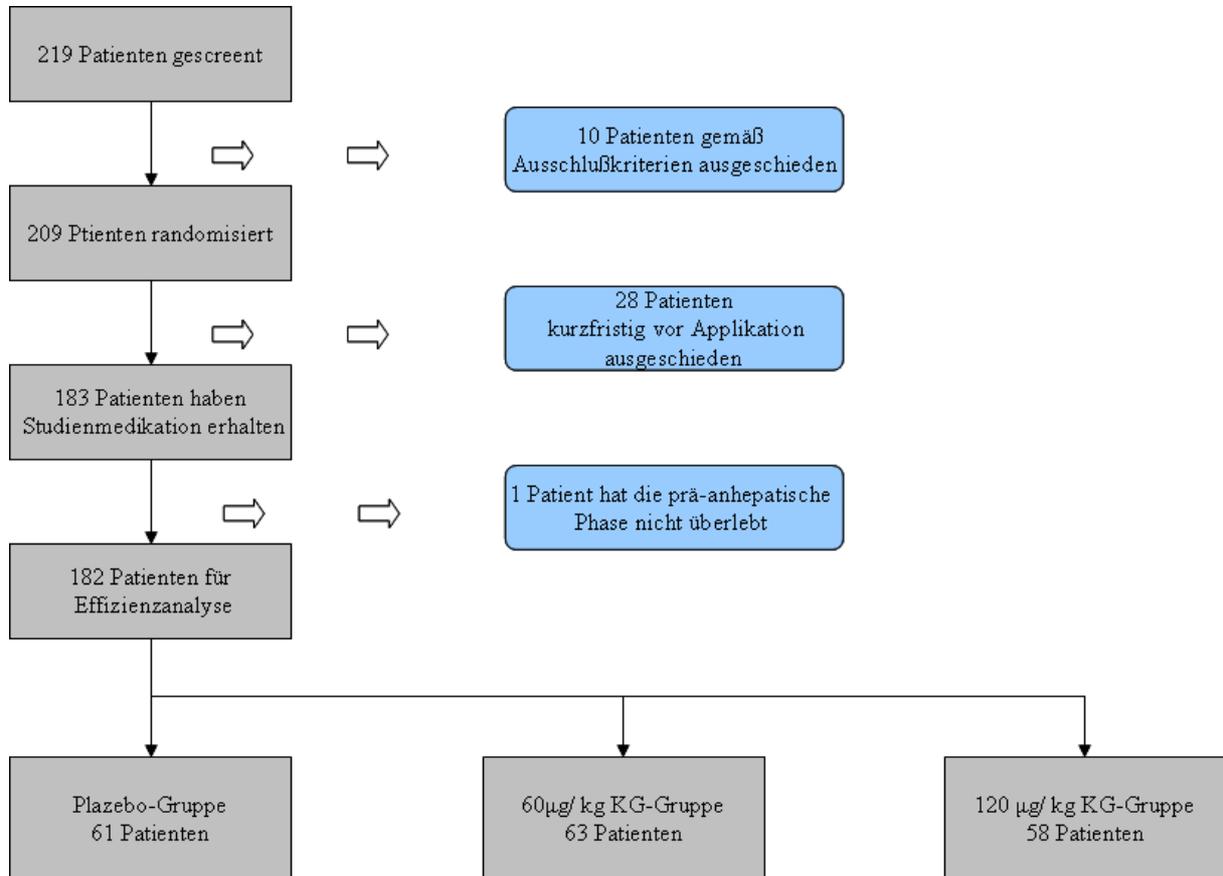


Abbildung 9: Diagramm zur Darstellung der Formation der Studienpopulation der OLT-Studie

Insgesamt wurden 219 Patienten zur Studienteilnahme gescreent, zehn Patienten erfüllten zu diesem Zeitpunkt bereits die Kriterien zur Studienteilnahme nicht. Weitere 26 Patienten erfüllten am Tag der Transplantation die Einschlusskriterien nicht, bzw. erfüllten mindestens ein Ausschlusskriterium. Die Studie umfasste schließlich insgesamt 183 teilnehmende Patienten, 72 weiblichen und 110 männlichen Geschlechts. 182 davon sind in der Zeit zwischen August 2001 und September 2003 transplantiert wurden und mindestens Child-Pugh-B-klassifiziert gewesen. Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei 52,7 Jahren. Wir beurteilten die Effizienz von rFVIIa bei 182 Patienten, die Sicherheitsanalyse konnte bei 183 Patienten durchgeführt werden, da ein Patient die präanhepatische Phase der Transplantation nicht überlebte. Von diesen 183 Patienten wurden 61 Patienten der Plazebogruppe zugeteilt, 63 Patienten der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und 58 Patienten der 120µg/kg KG rFVIIa-Gruppe. 172 Patienten schlossen die komplette Studie ab und nahmen an der Observation von Tag null bis Tag sieben, bzw. Tag 30 für die Aufzeichnung von thrombembolischen Komplikationen, teil.

Die Indikationen zur OLT waren vielfältig und reichten von Hepatitis B und C induzierten Zirrhosen, über alkohotoxische Leberzirrhosen bis zu primär und sekundär biliären Leberzirrhosen. Das genaue Verteilungsmuster auch innerhalb der Studiengruppen ist der Tabelle 16 „Patientendaten und Ausgangsprofil“ der Studienteilnehmer zu entnehmen.

### 3.2.2 Studienpopulation

Von diesen 182 an der Effizienzanalyse teilnehmenden Patienten waren 110 männlichen und 72 weiblichen Geschlechts. Zu Studienbeginn wurden ein Gerinnungsausgangsprofil sowie Details zu Indikationen der OLT, Child-Pugh-Klassifikation erhoben, Geschlechterverteilung und das Durchschnittsalter, die im Einzelnen jetzt dargestellt werden.

Das Durchschnittsalter der Stichprobe belief sich in der Placebogruppe, n=61, auf 52,3 Jahre. Die Geschlechterverteilung dieses Studienarmes lag bei 33 Männern und 28 Frauen. Die Child-Pugh-Klassifikation diente zur Einteilung der Schwere des Leberversagens und ergab folgendes Verteilungsmuster: Ein Patient war Child-Pugh A klassifiziert, 32 Patienten Child B und 28 Patienten Child C. Das Gerinnungsausgangsprofil, alles Medianwerte, stellte sich wie folgt dar: aPTT: 59s, Fibrinogen 2,3 g/L und Thrombozytenanzahl  $94,5 \times 10^9$ , Hämatokritwert 32%, Faktor VII:C 0,2 U/ml. 29 Patienten waren bereits mindestens einmalig abdominalchirurgisch voroperiert.

Aus 36 Teilnehmern männlichen Geschlechts und 27 weiblichen Geschlechts bestand die 60 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe, n=63, die Patienten waren im Mittel 53,3 Jahre alt. Die Child-Pugh-Klassifikation ergab, die Einteilung von 37 Child-B und 26 Child-C klassifizierten Studienteilnehmern. Anamnestisch konnte geklärt werden, dass sich 36 Patienten in der Vorgeschichte einer bauchchirurgischen Operation unterzogen haben. Die Ausgangswerte zur Beurteilung der Blutgerinnung stellten sich folgendermaßen dar: aPTT 52s, Fibrinogen 2,1 g/L, Thrombozytenzahl  $103,0 \times 10^9$ , Hämatokrit 33,8%, Faktor VII:C 0,2U/ml.

Die Verteilung von 41 Männern zu 17 Frauen war in der 120 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe, n=58, zu finden. Das durchschnittliche Alter in Jahren betrug im Durchschnitt bei 52,6. 38 Teilnehmer waren Child-B und 20 Teilnehmer Child-Pugh-C-klassifiziert. 20 Patienten waren anamnestisch am Abdomen voroperiert. Auch hier wurde ein Gerinnungsprofil erstellt, um sich einen Überblick über die Ausgangssituation zu verschaffen: aPTT 57s, Fibrinogen 2,1 g/L, Thrombozytenanzahl  $93 \times 10^9$ , Hämatokritwert 33%, Faktor VII:C 0,2U/ml.

	Plazebo	60 µg/kg rFVIIa	120 µg/kg rFVIIa
<b>Anzahl der Patienten</b>	61	63	58
<b>Durchschnittliches Alter in Jahren</b>			
N	61	63	50
Median	54.7	55.7	53.5
Min / Max	18.6 / 71.4	19.4 / 70.2	29.3 / 69.1
Mittelwert	52.3	53.3	52.6
SD	11.5	11.2	9.2
<b>Geschlechtsverteilung</b>			
weiblich	28 (46%)	27 (43%)	17 (29%)
männlich	33 (54%)	36 (57%)	41 (71%)
<b>Primäre OLT Indikationen</b>			
Zirrhose aufgrund Hep. C	11 (18%)	15 (24%)	15 (26%)
Zirrhose aufgrund Hep. B	1 (2 %)	1 (2%)	4 (7%)
Alkoholtoxische Zirrhose	19 (31%)	18 (29%)	17 (29%)
Prim. bil. Zirrhose	8 (13%)	10 (16%)	5 (9%)
Sek. bil. Zirrhose	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
Andere	22 (36%)	18 (29)	18 (31%)
<b>Bauchchirurgische Vor-OP</b>			
Ja	29 (48%)	36 (57%)	20 (34%)
Nein	32 (52%)	27 (43%)	38 (66%)
<b>Child-Pugh-Score</b>			
A	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
B	32 (52%)	37 (59%)	38 (67%)
C	28 (46%)	26 (41%)	20 (33%)
<b>Hämatokrit Ausgangswert (%)</b>			
N	57	61	56
Median	32	33.8	33
Min / Max	21 / 43	16 / 46	21 / 46
Mittelwert	31.8	33.5	33.5
SD	5.4	5.4	5.5
<b>aPTT-Ausgangswert in sec</b>			
N	53	55	47
Median	59	52.0	57
Min / Max	37 / 119	38 / 150	32 / 186
Mittelwert	61.8	57.7	64.9
SD	18.8	19.1	27.2
<b>FVII:C (U/ml)</b>			
N	36	42	42
Median	0.2	0.2	0.2
Min / Max	0 / 0	0 / 19	0 / 1
Mittelwert	0.2	1.5	0.2
SD	0.1	4.4	0.1
<b>Thrombozyten (10<sup>9</sup>/L)</b>			
N	62	63	57
Median	94.5	103.0	93.0
Min / Max	21 / 389	26 / 411	21 / 439
Mittelwert	120.1	122.0	107.7
SD	76.9	89.0	75.6
<b>Fibrinogen (G/L)</b>			
N	55	55	48
Median	2.3	2.1	2.1
Min / Max	0 / 4	0 / 9	1 / 6
Mittelwert	2.1	2.2	2.2
SD	1.0	1.4	1.2

Tabelle 16: Patientendaten und Ausgangsprofil der Studienteilnehmer: Repetitive Gabe von rFVIIa bei OLT

### 3.2.3 Organspenderdetails

Das durchschnittliche Alter der Spender betrug in der Placebogruppe 44 Jahre, in der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe 46,8 Jahre und in der 120µg/kg KG rFVIIa-Gruppe 47,2 Jahre. Von den Organspendern waren in der Placebogruppe 39 männlichen und 22 weiblichen Geschlechts, in der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe lag das Verhältnis bei 36 Männern zu 27 Frauen und in der Hochdosisgruppe bei 27 zu 31.

### 3.2.4 Applikation der Studienmedikation

Laut Studienprotokoll war die Gabe der Studienmedikation 10 Minuten vor Beginn der Operation, dann stündlich bis eine halbe Stunde vor Reperfusion der transplantierten Leber und bei Wundverschluss, zu verabreichen.

Daraus ergab sich, dass der Großteil der Patienten die Studienmedikation dreimalig erhalten hat. Es handelte sich um 104 Studienteilnehmer, entsprechend 57% der gesamten Stichprobengröße. 30 Teilnehmer der Placebogruppe, 49% dieser Studiengruppe, 41 Teilnehmer der 60 µg/kg KG rFVIIa, gleich 65% der Studienarmgröße und 33 Patienten der 120 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe, was einen Anteil von 57% der Studiengruppengröße ausmacht.

Von den 31 verbleibenden Teilnehmern der Placebogruppe wurde einem Patienten die Studienmedikation einmalig verabreicht, 15 Patienten bekamen die Medikation zweimalig, 13 Teilnehmer erhielten die Studienmedikation viermalig und zwei Patienten bekamen die Studienmedikation sogar fünfmalig verabreicht, darunter ein Patient aufgrund der Operationslänge von 13 Stunden, er erlitt intraoperativ eine Milzruptur. Bei dem anderen Patienten wurde das Medikament irrtümlicherweise stündlich verabreicht und nicht, gemäß Studienprotokoll, alle zwei Stunden bis 30 Minuten vor Reperfusion und bei Wundverschluss.

Die restlichen 22 Teilnehmer der 60 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe zeigten folgendes Applikationsschema: Zwei Patienten erhielten einmalig das Medikament, zwölf Patienten wurden zweimalig mit dem Studienmedikament versorgt, sieben Patienten erhielten die Medikation viermalig und ein Patient erhielt rFVIIa in der 60 µg/kg KG-Dosierung sogar sechsmalig, aufgrund der fälschlicherweise stündlichen Applikation der Studienmedikation. Dieser Patient war auch gleichzeitig der am häufigsten dosierte Studienteilnehmer.

In der 120 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe wurden die verbleibenden 25 Teilnehmer in diesem Umfang dosiert: Ein Patient einmalig, 17 Patienten zweimalig und sechs Teilnehmer viermalig und ein weiterer Patient erhielt die Studienmedikation fünfmalig aufgrund einer Operationlänge von 9 Stunden und 15 Minuten.

### 3.2.5 Ergebnisse des primären Studienziels: Menge an verabreichtem Erythrozytenkonzentrat

Der primäre Endpunkt der Studie bezog sich auf die Anzahl an transfundiertem Erythrozytenkonzentrat, allogenen und autologen, das während der gesamten perioperativen Periode, von Beginn der präanhepatischen Phase bis 24 Stunden postoperativ, verabreicht wurde. Die Angaben sind im Einzelnen in Standarderythrozytenkonzentrat angegeben, wobei der Wert 1, 300ml RBC entspricht.

Der Medianwert der Anzahl an verabreichtem EK während der perioperativen Periode betrug 8,2 in der Placebogruppe, 7,0 und 6,3 Einheiten in der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und der 120µg/kg KG rFVIIa-Gruppe

Der am wenigsten transfundierte Patient der Placebogruppe erhielt 1,5 Einheiten RBC, der am meisten transfundierte Patient dieser Gruppe 100 Einheiten, somit erhielten alle Patienten EK-Transfusionen.

In der 60 µg/kg KG-rFVIIa-Gruppe, n=62, reichte die Spannweite an verabreichtem Erythrozytenkonzentrat von 0 bis 76,5 Einheiten. Insgesamt konnte der Transfusionsbedarf um 15% im Vergleich zur Placebogruppe gesenkt werden.

In der 120 µg/kg KG-rFVIIa-Gruppe, n=56, reichte die Spannweite von 0 bis 76,4 Einheiten Erythrozytenkonzentrat. Die größte Reduktion des Transfusionsbedarfs erfolgte in dieser Gruppe, gesenkt um 23% im Vergleich zur Placebogruppe.

Zusammenfassend sei gesagt, dass der Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentrat in der 60 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe um 15% gesenkt werden konnte, der Transfusionsbedarf in der 120 µg/kg KG rFVIIa sogar um 23%. Die Auswertung erfolgte mittels zweiseitigem Jonckheere-Test, p=0,141. Dieses Ergebnis war leider nicht ausreichend, um es als statistisch signifikant anzusehen, da das Studienziel über eine 40%-ige Reduktion der Erythrozytenkonzentrat-Transfusion definiert war.

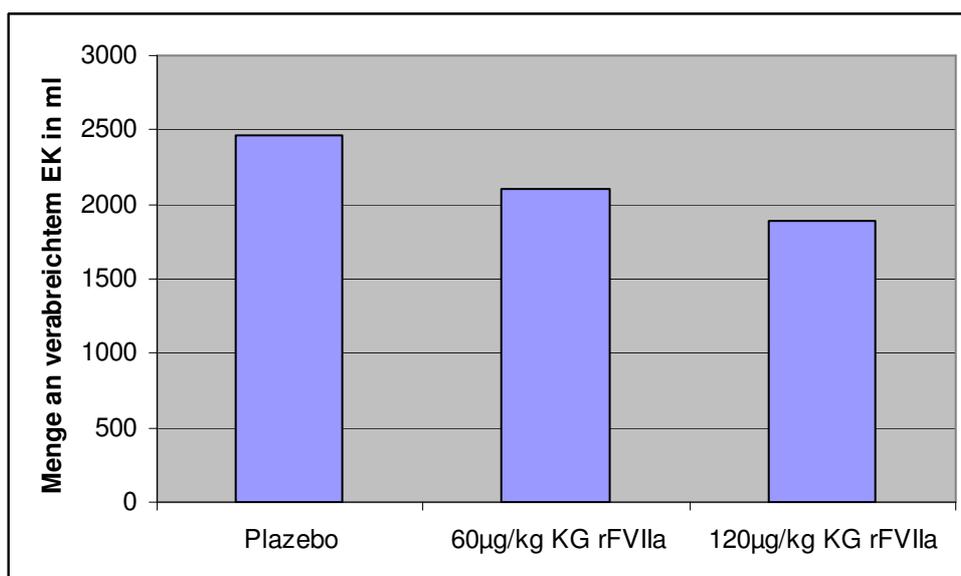


Abbildung 10: Darstellung der Medianwerte der Menge an verabreichtem EK in ml

### 3.2.6 Ergebnisse der sekundären Studienziele

Hier erfolgt die Zusammenstellung der sekundären Studienziele. Sie umfassen die Darstellung des Transfusionsbedarfs, der Blutverlustparameter, der OP-Dauer, der Anzahl der Patienten, die Antifibrinolytika erhalten haben, der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation, sowie die Darstellung der Faktor VII-Konzentration im Plasma.

#### 3.2.6.1 Transfusionsbedarf

Im Folgenden erfolgt die Darstellung, der Mengen an unterschiedlichen Transfusionsprodukten, die intra- und perioperativ in den drei unterschiedlichen Studienarmen verabreicht wurden. Die Menge an Fesh-Fozen-Pasma-Konzentraten ist in standardisierten FFP-Einheiten angegeben, wobei der Wert 1, 250ml FFP entspricht.

##### 3.2.6.1.1 Erythrozytenkonzentrate

Der zeitliche Zusammenhang der Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten, entsprechend der unterschiedlichen Operationsphasen sowie der postoperativen Phase, ist der nachstehenden Tabelle zu entnehmen.

	Plazebo	60 µg/kg rFVIIa	120 µg/kg rFVIIa
Anzahl der Patienten	61	63	58
<b>EK präanhepatische Operationsphase</b>			
N	59	61	58
Ja	27	23	23
Nein	32	38	35
		#p =0.6710	
<b>EK anhepatische Phase</b>			
N	59	61	56
Ja	46	40	35
Nein	13	21	21
		#p =0.1579	
<b>EK postanhepatische Phase</b>			
N	59	61	56
Ja	53	50	48
Nein	6	11	8
		#p =0.4875	
<b>EK Beobachtungszeitraum 24 Stunden</b>			
N	61	63	56
Ja	42	33	39
Nein	19	30	17
		#p =0.0851	
<b>EK während der perioperativen Phase</b>			
N	61	62	56
Ja	61	56	52
Nein	0	6	4
		#p =0.0298	

Tabelle 17: EK-Transfusionen im zeitlichen Zusammenhang

Es gab sechs Patienten der 60 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe (9,7% der Gruppengröße) und vier Patienten der 120 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe (7,14% der Anzahl der Studiengruppenmitglieder), die überhaupt kein EK erhalten haben, hingegen aus der Plazebogruppe alle Patienten EKs erhalten haben. Abbildung 11 stellt die Anzahl der transfusionsfrei gebliebenen Patienten graphisch dar.

Eine signifikant kleinere Anzahl der Patienten in den rFVIIa-Behandlungsgruppen erhielt gar kein Erythrozytenkonzentrat. Die Auswertung unter Zuhilfenahme des Fisher´s exact-Tests zeigte hier eine statistische Signifikanz,  $p=0.030$ .

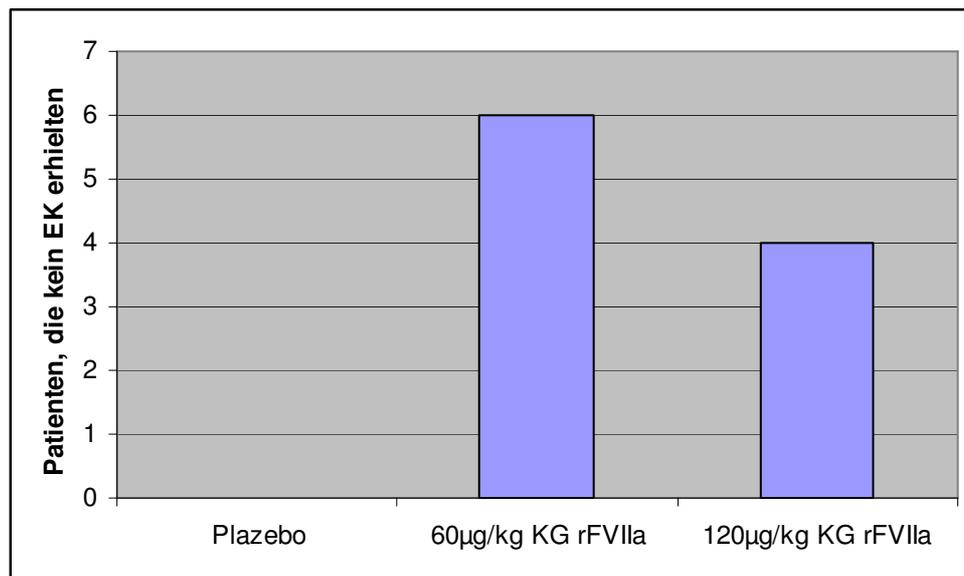


Abbildung 11: Anzahl der Patienten, die intra- und perioperativ kein Erythrozytenkonzentrat erhielten

### 3.2.6.1.2 Anzahl der transfundierten Patienten

In allen drei Gruppen gab es Patienten, die weder FFP, noch Thrombozytenkonzentrat erhalten haben. Vier Patienten der Placebogruppe, vier Patienten der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und 6 Patienten der Hochdosisgruppe erhielten über den gesamten perioperativen Zeitraum kein FFP. Hinsichtlich der Gabe von Thrombozytenkonzentraten sei erwähnt, dass 21 Patienten der Placebogruppe, 21 Patienten der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und 17 Patienten der 120µg/kg KG rFVIIa-Gruppe kein Thrombozytenkonzentrat erhalten haben.

	Placebo	60 µg/kg rFVIIa	120 µg/kg rFVIIa
<b>Patienten die perioperativ EK erhielten</b>			
N	61	62	56
Ja	61 (100%)	56 (90%)	52 (93%)
Nein	0 (0%)	6 (10%)	4 (7%)
		#p =0.030	
<b>Patienten die perioperativ FFP erhielten</b>			
N	61	62	56
Ja	57 (93%)	58 (94%)	50 (89%)
Nein	4 (7%)	4 (6%)	6 (11%)
		#p =0.6485	
<b>Patienten die perioperativ TK erhielten</b>			
N	61	63	58
Ja	40 (66%)	42 (67%)	41 (71%)
Nein	21 (34%)	21 (33%)	17 (29%)
		#p =0.832	
<b>Patienten die perioperativ Antifibrinolytika erhielten</b>			
N	61	63	58
Ja	16	16	15
Nein	45	47	43
		#p =1	
<b>Patienten die andere Transfusionsprodukte erhielten (Fibrinogenkonzentrat, Kryopräzipitat)</b>			
N	61	63	56
Ja	17 (28%)	23 (37%)	24 (43%)
Nein	44 (72%)	40 (63%)	32 (57%)
		#p =0.2428	

Tabelle 18 Verabreichung der unterschiedlichen Transfusionsprodukte während der intra-und perioperativen Phase

Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der Patienten, die perioperativ EK, FFP, TK und andere Transfusionsprodukte erhalten haben.

### 3.2.6.1.3 Menge an verabreichten Transfusionsprodukten

Die Menge an transfundierten FFP-Konzentraten während der Lebertransplantationen variierte von 0 bis 87,2 Einheiten, die Menge an Thrombozytenkonzentraten lag zwischen 0 und 2640ml.

Die Patienten der Placebogruppe bekamen im Median 11,0 Einheiten FFP intraoperativ bis 24 Stunden nach OP-Ende transfundiert, wobei die Spannbreite hier zwischen 0 und 87,2 Einheiten lag. Der Bedarf an Thrombozytenkonzentrat wurde im Mittel folgendermaßen substituiert: Durchschnittlich erhielten diese Studienpatienten 141,7ml, mit den Extremwerten von 0 und 1953ml. 17 Patienten dieser Studiengruppe erhielten entweder Kryoprezipitat oder Fibrinogenkonzentrat. Bei keinem Patienten dieser Studiengruppe konnte die Gabe von Erythrozytenkonzentrat verhindert werden.

In der 60 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe verhielt sich der Transfusionsbedarf folgendermaßen: Der Medianwert des verabreichten FFPs lag bei 9,6 Einheiten, die Spannbreite zwischen 0 und 62,4. Mit 81,8ml Thrombozytenkonzentrat erfolgte die durchschnittliche Substitution, wobei hier die Streubreite zwischen 0 und 2640ml lag. 23 Patienten machten die Verwendung von anderen Transfusionsprodukten, wie Fibrinogenkonzentrat oder Kryoprezipitat, erforderlich.

Die Medianwerte der Substitution der Patienten der 120 µg/kg KG-rFVIIa-Gruppe lag bei 11,9 Einheiten FFP und 170,6ml TK. Die Streubreite lag für das gefrorene Frischplasma zwischen 0 und 52,8, für die TK zwischen 0 und 886ml. In diesem Studienarm erhielten die meisten Patienten Fibrinogenkonzentrat oder Kryoprezipitat, mit einer Anzahl von 43%, entsprechend 24 Patienten.

Kein statistisch signifikanter Effekt von rFVIIa hinsichtlich der Menge an transfundiertem FFP und TK ( $p=0,782$ , zweiseitiger Jonckheere-Tepstra-Test).

	Plazebo	60 µg/kg rFVIIa	120 µg/kg rFVIIa
Anzahl der Patienten	61	62	56
Perioperativ verabreichtes EK			
N	61	62	56
Median	8.2	7.0	6.3
Min / Max	1.5 / 100	0.0 / 76.5	0.0 / 76.4
Mittelwert	12.8	11.1	11.9
SD	15.4	13.9	15.1
		#p =0.1410	
Perioperativ verabreichtes FFP			
N	61	62	56
Median	11	10	12
Min / Max	0 / 87.2	0 / 62.4	0 / 52.8
Mittelwert	15.8	13.6	15.4
SD	16.6	13.5	12.9
		#p =0.7818	
Perioperativ verabreichtes TK			
N	61	63	58
Median	141.7	81.8	170.6
Min / Max	0 / 1953	0 / 2640	0 / 886

Tabelle 19: Menge an perioperativ verabreichten Transfusionsprodukten

### 3.2.6.2 Anzahl der Patienten, die Antifibrinolytika erhalten haben

Bei den verwandten Antifibrinolytika handelte es sich entweder um Tranexamsäure oder Aprotinin. Von den 61 Teilnehmern der Plazebogruppe erhielten 16 Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt intraoperativ Antifibrinolytika. In den rFVIIa-Studiengruppen fand sich folgende Verteilung: 16 von 63 Teilnehmern der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und 15 von 58 Studienpatienten der 120µg/kg KG rFVIIa-Gruppe wurden mindestens einmalig mit Antifibrinolytika versorgt. Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen,  $p=1,000$  gemäß Fisher's-exact-Test.

### 3.2.6.3 Hämatokritwertverlauf

In der Untergruppe der Patienten, die einen Ausgangshämatokritwert von >35% zeigten, kam es zu einem statistisch signifikanten Effekt in der Reduktion an transfundiertem EK,  $p=0,014$ . Keine Unterschiede bezüglich der Patienten mit Hämatokritwerten <35% zwischen den Studiengruppen.

	Plazebo	60 µg/kg rFVIIa	120 µg/kg rFVIIa
Anzahl der Patienten	61	63	58
Hämatokrit präoperativ			
N	57	61	56
Median	32	34	33
Min / Max	21 ; 43	16 ; 46	21 ; 46
Hämatokrit bei OP-Ende			
N	58	62	53
Median	26	27	26
Min / Max	17 ; 39	19 ; 39	13 ; 40
Hämatokrit Änderung prä- zu postoperativ			
N	55	60	52
Median	-5	-6,5	-7
Min / Max	-20 ; 9	-22 ; 11	-24 ; 10

Tabelle 20: Hämatokritwerte vor und nach OLT

### 3.2.6.4 Intra- und postoperativer Blutverlust

Die Dokumentation des Blutverlustes fand in der Plazebogruppe nur bei 44 von 61 Patienten statt. Der gesamte intraoperative Blutverlust belief sich hier auf durchschnittlich 8552ml, wobei der geringste Blutverlust mit 370ml und der höchste Blutverlust mit 50900ml dokumentiert wurde.

Bei 53 von 63 Patienten der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe wurde der intraoperative Blutverlust erhoben. In dieser Gruppe kam es zu einem durchschnittlichen Verlust von 7550ml. Der geringfügigste Blutverlust lag in dieser Gruppe bei 50ml, der hochgradigste bei 32910ml.

In der 120µg/kg KG rFVIIa-Gruppe kam es bei 46 von 58 Studienpatienten zur Auswertung des intraoperativen Blutverlustes, der im Mittel bei 8468ml lag. Mit 282ml dokumentierten wir den kleinsten, mit 59300ml den größten Blutverlust.

	Plazebo	60 µg/kg rFVIIa	120 µg/kg rFVIIa
Anzahl der Patienten	61	63	58
Gesamter Blutverlust während OLT (ml)			
N	44	53	46
Median	4520	4300	4993
Min ; Max	370 / 50900	50 / 32910	282 / 59300
Mittelwert	8552	7552	8468
SD	10658	8322	11372
		#p =0.9453	
Postoperatives Drainagevolumen Beobachtungszeitraum 24 Stunden (ml)			
N	56	61	51
Median	630	650	978
Min ; Max	0 / 4365	0 / 5390	0 / 7045
Mittelwert	1108	1098	1176
SD	1174	1225	1364
		#p =0.7806	

Tabelle 21: Intra- und postoperativer Blutverlust

Auch bezüglich des Blutverlustes kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen,  $p=0,9453$ , ermittelt mit dem zweiseitigen Jonckheere-Terpstra-Test.

Die durchschnittlichen, intraoperativen Blutverluste, entsprechend den einzelnen Operationsphasen, konnte aufgrund fehlender Daten nicht korrekt ausgewertet werden.

Der Blutverlust in den ersten 24 Stunden postoperativ betrug in der Plazebogruppe 630ml, in der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe 650ml und in der 120µg/kg KG rFVIIa-Gruppe 978ml. Kein Effekt von rFVIIa auf den postoperativen Blutverlust über die Drainagen. Der zweiseitige Jonckheere-Terpstra-Test ermittelte für  $p$  einen Wert von 0,7806.

### *3.2.6.5 Gesamtvolumenersatz an Kristalloiden und Kolloiden*

Der gesamte perioperative Volumenersatz an Kolloiden und Kristalloiden lag in der Placebogruppe bei durchschnittlich 6900ml, in der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe bei 6483ml und in der 120µg/kg KG rFVIIa-Gruppe bei 7175ml. Zur Beurteilung der statistischen Signifikanz wurde der zweiseitige Jonckheere-Terpstra-Test herangezogen. Es ergab sich mit  $p=0,9043$  kein Unterschied zwischen den Studiengruppen hinsichtlich des Flüssigkeitsmanagements.

### *3.2.6.6 Dauer des Aufenthaltes auf der ITS und Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus*

Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation lag am siebten postoperativen Tag in der Placebogruppe bei 3 Tagen, in der 60 µg/kg KG-Gruppe bei 4 Tagen und in der rFVIIa 120 µg/kg KG ebenfalls bei 3 Tagen. Am 30. postoperativen Tag lag die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Placebogruppe bei drei Tagen, in der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe bei 3,5 Tagen und in der 120µg/kg KG rFVIIa-Gruppe bei drei Tagen. Von den teilnehmenden Studienpatienten gab es Patienten, die nur einen Tag auf der Intensivstation verbracht haben, allerdings auch Patienten, die am 30. postoperativen Tag immer noch auf der Intensivstation lagen. Keine nachweisbare Signifikanz hinsichtlich der Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation zu eruieren. Auch hier erfolgte der Vergleich wieder mittels zweiseitigem Jonckheere-Terpstra-Test: am siebten postoperativen Tag  $p=0,970$ , am 30. postoperativen Tag  $p=0,728$ .

Der gesamte Krankenhausaufenthalt belief sich im Durchschnitt in der Placebogruppe auf 17 Tage, in der 60 µg/kg Kg-rVIIa-Gruppe auf 19 Tage und in der 120 µg/kg KG-Gruppe auf 22 Tage. Mit  $p=0,107$  war ebenfalls keine signifikante Verkürzung oder Verlängerung des Gesamtkrankenhausaufenthaltes festzustellen.

### 3.2.6.7 Operationsdauer

Die gesamte Operationsdauer, vom Hautschnitt bis zum Wundverschluss, belief sich in der Placebogruppe im Median auf 330 Minuten, in der 60 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe auf 335 Minuten und in der 120µg/kg KG auf 343 Minuten. Das Signifikanzniveau p (zweiseitiger Jonckheere-Terpstra-Test) lag bei 0,8705. Dementsprechend kein signifikanter Unterschied die Operationszeit betreffend zwischen den Studiengruppen. Die Operationsdauer der einzelnen Operationsphasen sowie Operationstechnik sind Tabelle 22 zu entnehmen. Kein signifikanter Unterschied bezüglich der Dauer der Operationsphasen zwischen den Studiengruppen. Im Zeitraum von sieben Stunden waren 83% der Transplantationen beendet.

	Placebo	60 µg/kg rFVIIa	120 µg/kg rFVIIa
Anzahl der Patienten	61	63	58
Operationszeit preanhepatische Phase (min)			
N	61	63	58
Median	105	85	93
Min / Max	0 / 320	28 / 235	35 / 255
Mittelwert	110	101	102
SD	61	53	51
		#p =0.6006	
Operationszeit anhepatische Phase (min)			
N	61	63	56
Median	75	79	84
Min / Max	17 / 195	25 / 210	20 / 325
Mittelwert	87	94	96
SD	43	44	52
		#p =0.2544	
Operationszeit postanhepatische Phase (min)			
N	61	63	56
Median	135	138	144
Min / Max	45 / 370	60 / 285	60 / 315
Mittelwert	154	148	151
SD	72	54	59
		#p =0.9225	
Operationszeit: Hautschnitt bis Wundverschluss (min)			
N	61	63	56
Median	330	335	343
Min / Max	190 / 775	185 / 561	210 / 625
Mittelwert	351	343	348
SD	114	91	97
		#p =0.8705	
Operationsmethode			
N	61	63	58
piggy-back Technik	30	29	25
Veno-venöser Bypass	23	30	27
Andere	8	4	6

Tabelle 22: Operationsdauer entsprechend den einzelnen Operationsphasen

### 3.2.6.8 Analyse der Faktor VIIa-Konzentration im Plasma

Bei der Erstellung des Konzentrationsprofils wurde das Zeitschema, nach dem die Studienmedikation verabreicht wurde, respektiert: 10 Minuten vor Hautschnitt, dann alle 2 Stunden bis 30 Minuten vor Reperfusion und bei Wundverschluss. Die Blutentnahmen erfolgten stündlich und erlaubten die Darstellung einer Blutplasmakonzentration entsprechend dem zeitlichen Verlauf für Faktor VIIa.

Die meisten Patienten, entsprechend 57% der Stichprobengröße, erhielten die Medikation dreimalig. 83% der Transplantationen waren nach sieben Stunden beendet.

Die erste Blutentnahme erfolgte vor Erstgabe der Studienmedikation unmittelbar vor dem Operationsbeginn. Die medianen Werte der Plasmaaktivität lagen in allen drei Studiengruppen bei 0,2U/ml.

Der durch unser Labor festgelegte Referenzwert der FVII:C lag bei zwischen 0,54 und 1,23 U/ml. Damit lagen die Patienten alle außerhalb des Referenzbereichs für lebergesunde Menschen.

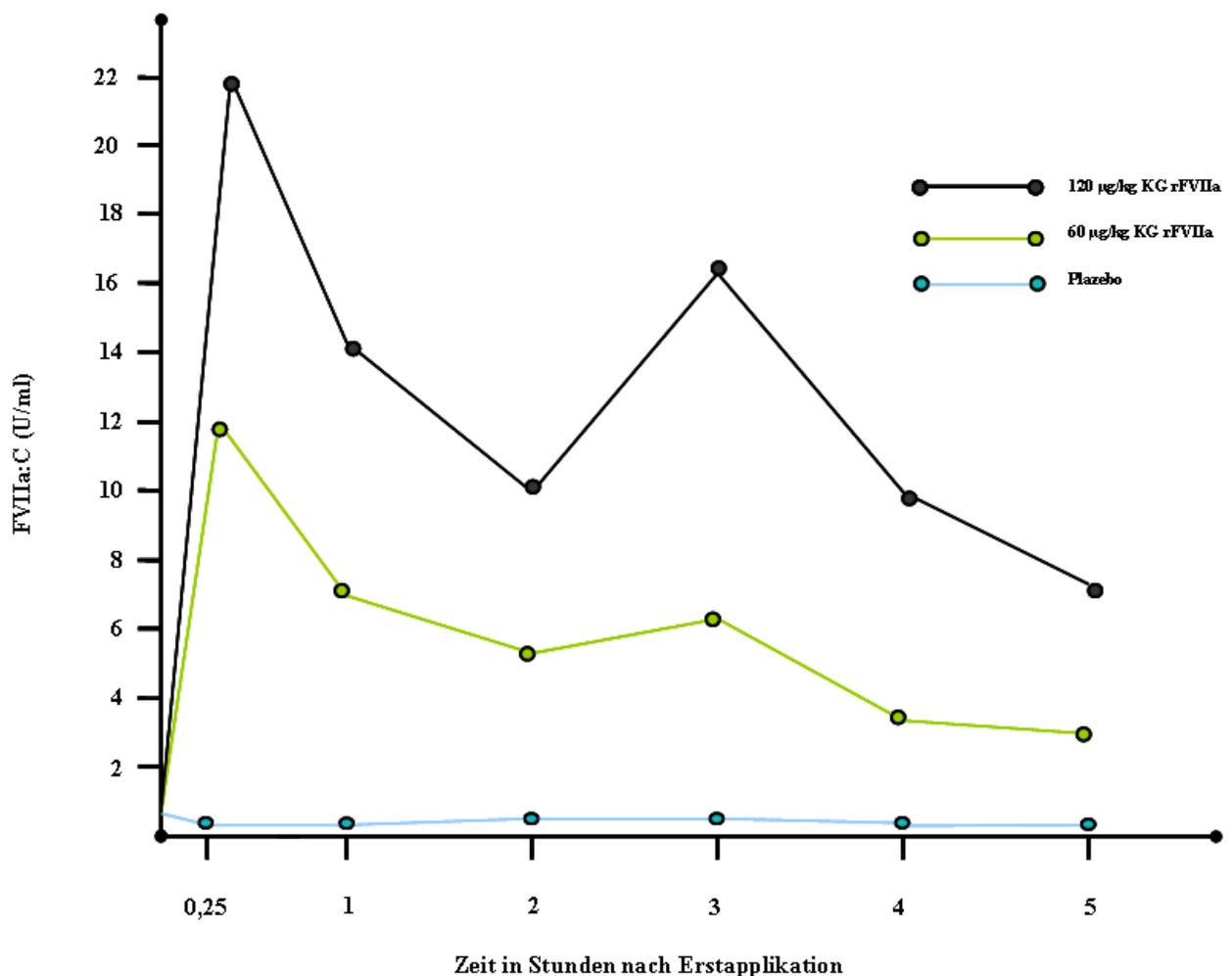


Abbildung 12: Studienmedikationskonzentration während orthotoper Lebertransplantation

		Plazebo	60 µg/kg rFVIIa	120 µg/kg rFVIIa
Anzahl der Patienten		61	63	58
FVII:C präoperativ				
	N	36	42	42
	Median	0,20	0,20	0,20
	Min / Max	0 / 0	0 / 19	0 / 1
			#p <0,01	
FVII:C 15 Min nach OP-Beginn				
	N	35	41	42
	Median	0,20	12,20	22,30
	Min / Max	0 / 10	0 / 24	0 / 36
			#p <0,01	
FVII:C 1 Stunde nach OP-Beginn				
	N	33	41	42
	Median	0,20	7,60	14,20
	Min / Max	0 / 4	0 / 17	0 / 25
			#p <0,01	
FVII:C 2 Stunden nach OP-Beginn				
	N	32	43	41
	Median	0,20	5,70	10,20
	Min / Max	0 / 3	0 / 51	0 /
			#p <0,01	
FVII:C 3 Stunden nach OP-Beginn				
	N	31	42	41
	Median	0,20	7,30	16,70
	Min / Max	0 / 9	0 / 24	0 / 40
			#p <0,01	
FVII:C 4 Stunde nach OP-Beginn				
	N	25	33	35
	Median	0,20	4,40	11,20
	Min / Max	0 / 2	0 / 20	0 / 46
			#p <0,01	
FVII:C 5 Stunde nach OP-Beginn				
	N	18	20	25
	Median	0,30	3,30	7,40
	Min / Max	0 / 3	0 / 15	0 / 27

Tabelle 23: FVII: C im Plasma

15 Minuten nach Erstgabe der Studienmedikation stiegen die Werte in den rFVIIa-Behandlungsgruppen annähernd proportional zur applizierten Dosis an, fielen dann wieder ab um nach der zweiten Gabe der Medikation wiederum anzusteigen.

Die Patienten, die Plazebo erhielten, blieben konstant bei einer Blutplasma-Konzentration von FVIIa  $\leq 0,3$  U/ml.

15 Minuten nach Applikation von 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  KG rFVIIa erreichte rFVIIa seine höchste mediane Plasmakonzentration und zeigte einen medianen Maximalwert von 12,2 U/ml.

Die maximale Blutplasmakonzentration nach Gabe von 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  KG rFVIIa lag ebenfalls bei 15 Minuten nach Erstapplikation. 22,3 U/ml konnten als Medianwert ermittelt werden. Ein zweiter Peak war bei einer Stunde nach Zweitapplikation, bzw. drei Stunden nach Erstapplikation zu verzeichnen, es handelte sich um 16,7 U/ml.

Nach Erreichen der Maximalkonzentration fielen die Werte zügig ab, 6 Stunden nach Erstapplikation der Studienmedikation hatten sich die Konzentrationsspiegel der zwei unterschiedlichen Dosierungen von rFVIIa in etwa einander angenähert.

### 3.2.7 Sicherheitsanalyse der OLT-Studie

#### 3.2.7.1 Prothrombinzeit

Die Werte für die Prothrombinzeit sind bei Auswertung dieser Studie in Sekunden angegeben, wobei der Normbereich 10 bis 15 sec. beträgt.

Der durchschnittlich ermittelte Ausgangswert in der Plazebogruppe betrug 21 sec. Im Operationsverlauf zeigte sich keine wesentliche Veränderung der PT (Prothrombinzeit). Der Wert hielt sich zwischen 20 und 25 sec und damit außerhalb des Normbereichs.

Die Patienten der 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  KG rFVIIa-Gruppe zeigten im Durchschnitt einen Ausgangswert der Prothrombinzeit von 20 Sekunden. 15 Minuten nach Erstgabe fiel die PT auf 12 sec. ab und hielt sich in den ersten drei Operationsstunden im Normbereich. Trotz weiterer rFVIIa-Gabe lag die PT ab der vierten Operationsstunde außerhalb des Normbereichs und näherte sich im Verlauf langsam dem Spitzenwert von 24 sec. am Operationsende an. Der Ausgangswert war sieben Stunden nach Erstapplikation wieder erreicht.

In der 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  KG-rFVIIa-Gruppe zeigte sich ein ähnlicher Verlauf wie in der 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  KG rFVIIa-Gruppe. Als durchschnittlichen Ausgangswert in dieser Gruppe konnten wir eine PT von 19 sec. dokumentieren. Auch hier lag in den ersten drei OP-Stunden der durchschnittlich ermittelte Wert der PT im Normbereich: zwischen 12 und 15 sec. Jedoch stieg die PT im weiteren Verlauf nur langsam auf einen Spitzenwert von 20 sec. an. Mit der letzten Gabe fiel die PT auf einen Wert von durchschnittlich 18 sec ab.

Obwohl sich die PT intraoperativ in den rFVIIa-Gruppen normalisierte, lieferte der Vergleich prä- und postoperativer Werte für die Prothrombinzeit keinen statistisch signifikanten Effekt. Der Jonckheere-Terpstra-Test ergab  $p=0,257$  im Vergleich zur Plazebogruppe.

### 3.2.7.2 Weitere Veränderungen des Gerinnungslabors

Veränderung des Gerinnungslabors wurden über den gesamten Studienzeitraum erhoben und dokumentiert, wobei folgendes Zeitschema Anwendung fand: vor der Erstgabe der Studienmedikation, 15 Minuten nach OP-Beginn, 1 Stunde nach OP-Beginn, dann in stündlichen Abständen bis zum Operationsende, 24 Stunden postoperativ, am dritten und am siebten Tag postoperativ.

Im Einzelnen untersuchten wir: Thrombozytenanzahl im Plasma, Fibrinogenkonzentration, Vorhandensein von D-Dimeren, AT III, PAP und  $F_1 + F_2$ , sowie die Konzentrationen folgender Gerinnungsfaktoren: FII, FV und FX.

#### 3.2.7.2.1 Thrombozytenzahl im Plasma

Die mittlere Thrombozytenkonzentration war vor Operationsbeginn leicht unterhalb des Normbereichs. Während der OLT, bis 24 Stunden postoperativ, fielen die Werte der Thrombozytenkonzentrationen in allen drei Studienarmen noch weiter ab. Ab dem siebten postoperativen Tag war die Thrombozytenkonzentration in den drei Studiengruppen normwertig. Es konnte kein statistisch signifikanter Effekt der rFVIIa-Gabe auf die Anhebung der Thrombozytenzahl im Plasma gefunden werden, weder intraoperativ, noch in der Phase bis 24 Stunden postoperativ. Der Vergleich erfolgte mittels Jonckheere-Terpstra-Test, das Signifikanzniveau lag für die intraoperative Phase bei  $p=0,754$  und für die postoperative Phase bei  $p=0,414$ .

#### 3.2.7.2.2 Fibrinogen

In allen drei Behandlungsgruppen fielen die Fibrinogenspiegel intraoperativ ab und stiegen postoperativ an. Zu keinem Zeitpunkt lagen die Medianwerte für Fibrinogen außerhalb des Normbereichs. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt der rFVIIa-Gabe auf die Fibrinogenkonzentration. Der durch den F-Test ermittelte Wert für  $p$  lag bei 0,083 für die intraoperative Phase und bei 0,725 für die postoperative Phase bis 24 Stunden nach OP-Ende.

#### 3.2.7.2.3 D-Dimere

Vor Operationsbeginn lagen die Medianwerte der D-Dimere überhalb des Normbereichs und zeigten sich während der OLT und den sieben postoperativen Tagen als ansteigend. Am höchsten waren die Werte für D-Dimere in den rFVIIa-Gruppen. Der Jonckheere-Terpstra-Test ergab  $p=0,178$  für die intraoperative Phase ohne die Gabe von Antifibrinolytika und  $p=0,396$  für die gleichzeitige Gabe von Antifibrinolytika. Der F-Test zur Beurteilung des Effekts auf die frühpostoperative Phase zeigte  $p=0,477$  ohne Antifibrinolytikagabe und  $p=0,348$  bei gleichzeitiger Antifibrinolytikagabe und war zu jedem Zeitpunkt als statistisch signifikant anzusehen. Ein Effekt der ebenfalls in der Hepatektomie-Studie zu beobachten war.

#### 3.2.7.2.4 PAP

Der mediane Ausgangswert für PAP lag in allen drei Behandlungsgruppen vor OP-Beginn im Normbereich, stieg jedoch im intraoperativen Verlauf auf Werte außerhalb des Normbereichs an. In den rFVIIa-Behandlungsgruppen war eine deutlichere Zunahme der PAP-Konzentration zu beobachten als in der Placebogruppe. Das Ergebnis ist als statistisch signifikant anzusehen. Der Jonckheere-Terpstra-Test ergab  $p=0,022$ , somit  $< 0,05$ . Jedoch zeigte sich kein Unterschied mehr auf die frühpostoperative Phase zwischen den Behandlungsgruppen (bis 24 Stunden nach OP-Ende), hier lag  $p$  bei  $0,910$ .

#### 3.2.7.2.5 $F_{1+2}$

Die medianen Ausgangswerte für  $F_{1+2}$  lagen über dem Normbereich in allen drei Behandlungsgruppen. Die Werte stiegen intraoperativ an. Der ausgeprägteste Anstieg konnte in der  $60\mu\text{g/kg}$  KG-rFVIIa-Gruppe gefunden werden. Der Behandlungseffekt in der intraoperativen Phase war statistisch signifikant, Jonckheere-Terpstra-Test,  $p=0,023$ . Der Behandlungseffekt von präoperativ bis 24 Stunden postoperativ, konnte nicht nachgewiesen werden, hier lag  $p$  bei  $0,543$ .

#### 3.2.7.2.6 ATIII

Die Werte für ATIII lagen vor Beginn der OLT unterhalb des Normbereichs und fielen in den rFVIIa-Behandlungsgruppen während der Operation noch weiter ab. Am siebten postoperativen Tag lagen die ATIII-Werte in allen Studienarmen im Normbereich. Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, weder intraoperativ, noch frühpostoperativ. Der Jonckheere-Terpstra-Test zeigte  $p=0,076$  für die intraoperative Phase und  $p=0,561$  für die frühpostoperative Phase.

#### 3.2.7.2.7 FII, FV und FX

Die Ausgangskonzentrationen dieser Gerinnungsfaktoren lagen unterhalb des Normbereichs, was durch die Leberzirrhose der Patienten begründet werden kann. Die Konzentrationen fielen im Operationsverlauf noch weiter ab. Ab dem 3. postoperativen Tag zeigten sich jedoch Normalwerte in allen drei Studiengruppen der Konzentrationen von FII, FV und FX, was als Indikator für die Gerinnungsfaktorproduktion des Transplantats gelten kann.

### 3.2.7.3 Auftreten unerwünschter Ereignisse

Alle 183 Patienten, die randomisiert wurden und die Medikation mindestens einmal erhalten haben, sind in der Sicherheitsanalyse berücksichtigt worden.

Die am häufigsten zu beobachtenden unerwünschten Ereignisse waren im Einzelnen: intraoperative Hämorrhagien, Hyperglykämien, Darmatonie und Niereninsuffizienz. Eine Übersicht zur Darstellung aller unerwünschten Ereignisse erfolgt in Tabelle 24. Insgesamt handelte es sich um 580 Ereignisse bei 168 Patienten. Die Dokumentation eines unerwünschten Ereignisses erfolgte unter dem Aspekt „möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation“ vom Studienarzt nach Auftreten von Komplikationen, jedoch vor der Entblindung.

	Plazebo		60 µg/kg KG rFVIIa		120 µg/kg KG rFVIIa	
	N	E	N	E	N	E
Anzahl der Patienten	62		63		58	
Alle unerwünschten Ereignisse	53 (85%)	179	61 (97%)	202	54 (93%)	199
Ernste unerwünschte Ereignisse	12 (19%)	17	17 (27%)	22	16 (28%)	20
Todesfälle	1 (2%)		1 (2%)		4 (7%)	
Thromboembol. Komplikationen	6 (10%)	6	12 (19%)	14	7 (12%)	7
Unerwünschte Ereignisse in möglichem Zusammenhang mit Studienmedikation	8 (13%)	8	9 (14%)	12	8 (14%)	9

Tabelle 24: Verteilung der unerwünschten Ereignisse

Es fanden sich 29 Ereignisse bei 25 Patienten, die in einem möglichen Zusammenhang mit der rFVIIa-Gabe stehen. Betroffen waren acht Patienten der Plazebogruppe, neun Patienten der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und acht Patienten der 120µg/kg KG rFVIIa-Gruppe. Unter den 29 unerwünschten Ereignissen waren 21 schwerwiegender Natur: Fünf Ereignisse bei fünf Patienten der Plazebogruppe, zehn Ereignisse bei sieben Patienten in der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und sechs Ereignisse bei sechs Patienten der 120µg/kg KG rFVIIa-Gruppe. Von den 21 schwerwiegenden Ereignissen konnten 18 auf ein thrombembolisches Geschehen schließen lassen.

	Plazebo		60 µg/kg KG rFVIIa		120 µg/kg KG rFVIIa	
	N	E	N	E	N	E
Anzahl der Patienten	62		63		58	
Unerwünschte Ereignisse in möglichem Zusammenhang mit Studienmedikation	8 (13%)	8	9 (14%)	12	8 (14%)	9
<b>Blut-und Lymphsystem</b>						
Thrombozytopenie	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0
<b>Herz-/ Kreislaufsystem</b>						
AMI	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0
Vorhofflimmern	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0
Herzstillstand	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0
Sinusbradykardie	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1
Kammerflimmern	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1
<b>Hepatobiliäres System</b>						
A. hep.-Verschluss	1 (2%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0
A. hep.-Thrombose	3 (5%)	3	2 (3%)	2	1 (2%)	1
Leberversagen	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1
Portalvenenthrombose	1 (2%)	1	2 (3%)	2	1 (2%)	1
<b>Verletzungen/ intraop. Komplikationen</b>						
Intraop. Hämorrhagien	0 (0%)	0	1 (2%)	1	1 (2%)	1
Shuntverschluss	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1
vask. Transplantatverschluss	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0
<b>Niere</b>						
V. ren.-Thrombose	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1
<b>Respirationstrakt</b>						
LAE	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (2%)	1
<b>Vaskuläres System</b>						
art. Thrombose	0 (0%)	0	1 (2%)	1	0 (0%)	0
Hämorrhagien	2 (3%)	2	1 (2%)	1	0 (0%)	0

Tabelle 25: Unerwünschte Ereignisse, die in möglichem Zusammenhang mit rFVIIa-Gabe stehen

Für das Auftreten thrombembolischer Komplikationen fanden wir folgende Signifikanzwerte: Komplikationen im hepatobiliären System  $p=0,874$ , hämorrhagische Komplikationen  $p=0,958$ , Mortalität  $p=0,285$ .

Das Auftreten von den als schwerwiegende Komplikationen geltenden Ereignissen betraf 45 Patienten in 59 Fällen. Im Anschluss erfolgt die Darstellung der Verteilung auf die einzelnen Studiengruppen.

In der Plazebogruppe ( $n=62$ ) waren zwölf Patienten von ernsthaften Zwischenfällen betroffen, was 19% der Gesamtgruppe entspricht. Von den 22 registrierten Zwischenfällen sind sechs besonders hervorzuheben, die thrombembolischen Ursprungs waren. Ein Todesfall unklarer Ursache war in dieser Studiengruppe zu verzeichnen.

Die 60 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe (n=63) hatte 17 Patienten, entsprechend 27%, die mindestens eine ernsthafte Komplikation erlitten. Auch hier war das Auftreten unerwünschter Ereignisse mannigfaltig und betraf im Ganzen 33 Einzelfälle. Die Anzahl thrombembolischer Komplikationen umfasste 14 unerwünschte Ereignisse bei zwölf Patienten. Ein Patient überlebte die präanhepatische Phase nicht.

28% der Studienteilnehmer der 120 µg/kg KG-rFVIIa-Gruppe (n=58), folglich 16 Patienten, erlitten 28 Komplikationen, davon sieben thrombembolischer Genese. Vier Patienten überlebten den Studienzeitraum nicht.

Wir konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens von ernsthaften Komplikationen zwischen den einzelnen Studiengruppen feststellen. Das Vorkommen von thrombembolischen Komplikationen im Speziellen belief sich in der Placebogruppe auf 10%, in der 60 µg/kg KG-rFVIIa-Gruppe auf 19% und in der 120 µg/kg KG-rFVIIa-Gruppe auf 12% der Gruppengrößen. Der zweiseitiger Fisher's-exact-Test ergab für  $p=0,309$ , d.h. kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen, jedoch ein zu verzeichnender Trend in Richtung rFVIIa-Behandlungsgruppen.

#### *3.2.7.4 Übersicht der Todesursachen*

Insgesamt verstarben sechs Patienten im Verlauf der Studie: ein Patient der Placebogruppe, ein Patient der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und vier Patienten der 120µg/kg KG rFVIIa-Gruppe.

Todesursache eines 62-jährigen, männlichen Patienten der Placebogruppe: Die Hepatektomie gestaltete sich äußerst schwierig. Neben einer Reihe von Adhäsionen fand sich bei dem Patienten eine Cholezystitis. Der Patient wurde in der präanhepatischen Phase kreislaufinstabil und schließlich reanimationspflichtig. Er verstarb schlussendlich an Herz-Kreislaufversagen.

Aufgrund einer Pulmonalarterienembolie verstarb eine 46-jährige Patientin mit polyzystischer Lebererkrankung der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe. Die Patientin erhielt die Studienmedikation dreimalig. Aufgrund von Adhäsionen ließ sich die stark vergrößerte Leber kaum mobilisieren. Im Rahmen der Mobilisation kam es zu einer Verletzung der linken V. hepatica, was zu einer starken Blutung mit Massivtransfusionen führte. Noch während der Operation kam es zu Blutungen aus der Trachea, die mit Antifibrinolytika, PPSB und Fibrinogenkonzentrat behandelt worden sind. Mit Beginn der postanhepatischen Phase kam es zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes mit dem dringenden Verdacht auf eine Lungenarterienembolie. Die Patientin verstarb auf der Intensivstation 33 Stunden nach OP-Beginn. Ein möglicher Zusammenhang zwischen rFVIIa-Gabe und Todesursache ist nicht auszuschliessen.

Vier Patienten der 120µg/kg KG rFVIIa-Gruppe überlebten die OLT nicht.

Ein 59-jähriger Patient verstarb im Rahmen der OLT aufgrund von Herz-/ Kreislaufversagen, nachdem er das Studienprodukt dreimalig erhalten hatte. Auch bei ihm gestaltete sich die Explantation, aufgrund von stark ausgeprägten Adhäsionen, bei Z.n Hemikolektomie, besonders schwierig. Außerdem kam es zu starken Varizenblutungen. Der intraoperative Blutverlust belief sich auf etwa 30 Liter. Der massive Blutverlust zog eine Tachykardie und schließlich einen Herzstillstand nach sich, sämtliche Reanimationsversuche blieben erfolglos. Es besteht jedoch ein als wenig wahrscheinlich einschätzender Zusammenhang zwischen rFVIIa-Gabe und Todesursache.

Eine 59-jährige Patientin, ebenfalls bauchchirurgisch voroperiert, erhielt die Studienmedikation viermalig. Die Hepatektomie erwies sich aufgrund von Verwachsungen und einer ausgeprägten portalen Hypertension als extrem schwierig. Die Patientin erlitt intraoperativ eine ausgeprägte Koagulopathie mit vielen Blutungsquellen. Mehrere Versuche der Blutstillung sowie die Korrektur um der Koagulopathie entgegenzuwirken, schlugen fehl. Die Patientin wurde azidotisch und starb 18 Stunden nach der OLT an Organversagen. Dass die rFVIIa-Gabe mit der Todesursache in Verbindung steht, ist als unwahrscheinlich anzusehen.

Wegen massivem intraoperativen Blutverlust und ausgeprägter Koagulopathie starb diese 56-jährige, mehrfach voroperierte Patientin. Aufgrund einer schweren portalen Hypertension mit Varizenblutung erhielt die Patientin in der Vorgeschichte einen TIPS. Während des Versuches, den TIPS aus der Pfortader zu entfernen, zeigte sich die Unmöglichkeit der Verwendung der V. portae als Anastomose. Bei dem Versuch, aus der V. mesenterica sup. ein Gefäßtransplantat zu erstellen, kam es zu einer unkontrollierten Blutung, und die Patientin verstarb noch intraoperativ. Die Patientin erhielt das Studienmedikament zweimalig. Ein Zusammenhang zwischen rFVIIa-Gabe und Todesursache ist als wenig wahrscheinlich einzustufen.

Des Weiteren verstarb ein 49-jähriger Patient, der während der OLT die Studienmedikation dreimalig erhielt. Die Operation gestaltete sich komplikationslos. Der Patient entwickelte jedoch in den ersten 24 Stunden ein akutes Abdomen. Es kam zur Revision, in der sich intraoperativ eine stark nekrotische Leber darstellte. Eine Portalvenenthrombose an der Bifurkation konnte hierfür verantwortlich gemacht werden. Der Patient verstarb intraoperativ an Herz-/Kreislaufversagen. Ein möglicher Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation ist als wahrscheinlich anzusehen.

## 4 Diskussion

### 4.1 Effizienzanalyse der Gabe von rFVIIa in der Leberchirurgie

#### 4.1.1 Effizienzanalyse der präoperativen Einmalgabe von rFVIIa bei Hemihepatektomie

Wir wählten eine doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie, um den Effekt und die Sicherheit einer präoperativen Einmalgabe von rFVIIa bei Leberteilresektion zweier unterschiedlicher Dosierungen, nämlich 20 µg/kg KG und 80 µg/kg KG zu untersuchen. Allein Patienten, die sich der Leberteilresektion aufgrund eines nicht-zirrhotischen Krankheitsbildes unterzogen, waren zur Teilnahme an dieser Studie berechtigt.

Das primäre Studienziel zielte auf die Reduktion der Anzahl der Patienten, die präoperativ Erythrozytenkonzentrat erhalten haben, ab. Dank der Weiterentwicklungen chirurgischer Techniken, wie der Einsatz des Argonbeamers, des Pringle-Manövers, und der intraoperativen Sonographie, konnte der perioperative Transfusionsbedarf deutlich gesenkt werden. Er wird heute noch in der Literatur mit Werten zwischen 30 und 90% angegeben<sup>54</sup>.

Wir legten die mindestens 50%-ige Reduktion der Anzahl der Patienten, die perioperativ Erythrozytenkonzentrat erhalten haben, als primäres Studienziel fest. Wir gingen in unserer Studie von 40% aller Studienteilnehmer in der Placebogruppe aus, die Transfusionsbedarf zeigen würden. Folglich war die Reduktion auf 20% aller transfundierten Patienten in den rFVIIa-Gruppen als Grenze zur statistischen Signifikanz anzusehen. Die Anzahl der transfundierten Patienten der Placebogruppe lag, wie in erwartungsgemäß angenommen, bei 37%. Die Patienten der rFVIIa-Gruppen zeigten folgendes Resultat: 41% der mit 20µg/kg KG rFVIIa behandelten Patienten erhielten RBC und 25% der mit 80µg/kg KG rFVIIa behandelten Patienten wurden transfundiert. Es zeigte sich also in der Hochdosisgruppe eine Reduktion des Transfusionsbedarfs, jedoch nicht in der Niedrigdosisgruppe. Allerdings war die Reduktion der Anzahl der Patienten, die RBC erhalten haben, in der Hochdosisgruppe nicht ausreichend groß, um bei der Größe des Patientenkollektivs von einer statistischen Signifikanz zu sprechen. Die Anzahl der Patienten hätte in der Hochdosisgruppe bei ≤ zwölf Patienten liegen müssen, um als statistisch signifikantes Ergebnis zu gelten. In unserer Studie waren es jedoch 15 zu transfundierende Patienten in der Hochdosisgruppe

Wir können also sagen, dass weder die präoperative Einmalgabe von 20µg/kg KG rFVIIa, noch die Gabe von 80µg/kg KG rFVIIa in der Lage war, die Anzahl der transfusionspflichtigen Patienten in ausreichend hohem Maße zu senken. Wobei zur Beurteilung der Dosisfindung zu sagen ist, dass die Reduktion auf 25% der Anzahl der Patienten in der 80µg/kg KG, die RBC erhalten haben, im Vergleich zur 20µg/kg KG Hinweis darauf gibt, dass 20µg/kg KG rFVIIa keine ausreichend hohe Dosis war, um einen Effekt zu erzielen.

Das primäre Studienziel wurde in beiden rFVIIa-Studiengruppen nicht erreicht.

Die Dokumentation des Blutverlustes und der Substitution durch Blutprodukte, Kolloide und Kristalloide, wie die Verwendung von Antifibrinolytika intraoperativ, der Veränderungen des Hämatokritwertes, der OP-Dauer, der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation, sowie dem Flüssigkeitsverlust aus den Drainagen bis 48 Stunden nach OP-Ende, gab uns genauen Aufschluss über die eintretenden Veränderungen durch die unterschiedlichen Dosierungen der rFVIIa-Gabe.

Da der intraoperative Blutverlust und die daraus resultierende Substitution als Hauptursache für die postoperative Morbidität und Mortalität galt, war dieser Teil der Studie als besonders interessant anzusehen<sup>27, 28</sup>.

Die Unterschiede zwischen der Placebogruppe, wo ein durchschnittlicher Blutverlust von 1422ml stattfand, zur Niedrigdosisgruppe, wo ein mittlerer Blutverlust von 1372 ml zu finden war, lagen lediglich bei 50ml zu Gunsten der 20µg/kg KG rFVIIa-Gruppe. Der Unterschied zur Hochdosisgruppe war beeindruckender: Ca. 350ml weniger Blutverlust im Vergleich zur Placebogruppe war zu entdecken. Das Signifikanzniveau wurde nur knapp nicht erreicht ( $p=0,07$ ).

Allerdings wirkte sich der reduzierte Blutverlust nicht auf die Reduktion des Transfusionsbedarfs aus. In größtem Umfang wurden die Patienten der 20 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe transfundiert, sie erhielten im Durchschnitt 1354 ml RBC, Placebo- und 80 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe lagen mit 1024 und 1036 ml im Mittel fast gleich auf.

Die Verwendung von Thrombozytenkonzentraten fand bei 2 Patienten der Placebogruppe und bei 3 Patienten der 20 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe statt. Aus der 80 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe erhielt kein Patient Thrombozytenkonzentrat.

Auch die Verwendung von gefrorenem Frischplasma ließ sich durch die rFVIIa-Gabe nicht reduzieren, im Gegenteil: Nur zehn Patienten der Placebogruppe erhielten FFP, hingegen wurden 17 Teilnehmer der Niedrigdosisgruppe und 16 Teilnehmer der Hochdosisgruppe mit Fresh-Frozen-Plasma versorgt.

Einen weiteren Baustein zur Gesamtbeurteilung der Auswirkungen von rFVIIa auf das hämostatische System stellte der Hämatokritwert dar. Wir untersuchten neben dem präoperativen Wert, den intraoperativen Verlauf sowie den Wert bei OP-Ende. Anzumerken ist, dass im Folgenden nicht auf die einzelnen Zahlen eingegangen werden soll, sondern es hier vielmehr um den Ausdruck des Hämatokritwertes als Verlaufsparemeter geht, die genauen Zahlen inklusive der Standardabweichung sind dem Ergebnisteil zu entnehmen.

Auch hier fanden wir nur wieder verschwindend kleine Unterschiede zwischen der Placebo-Gruppe und dem 20 µg/kg KG-Studienarm. Genauer gesagt, kam es zu einem Absinken des Hämatokrits auf 30,2% in der Placebogruppe und auf 30,6% in der 20µg/kg KG rFVIIa-Gruppe. Die Teilnehmer der 80 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe präsentierten eine weitaus deutlichere Tendenz. Der Hämatokritwert senkte sich lediglich um 3,7%, sodass bei OP-Ende ein Wert von 33,6% vorlag, mit einem statistischen Signifikanzwert von  $p=0,04$ . Es ist eben genau die Studiengruppe, die, wenn auch nur von den anderen Gruppen gering abweichend, neben dem geringsten Blutverlust auch die geringste Substitution erfahren hat, sowohl in der Anzahl der zu transfundierenden Patienten, als auch in der Menge an substituiertem Erythrozytenkonzentrat. Somit ist belegt, dass das geringere Absinken des Hämatokritwertes nicht in Zusammenhang mit der Gabe von mehr Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen steht.

Auch wenn hier ein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen Placebogruppe und 80µg/kg KG rFVIIa-Gruppe vorlag, war kein überdeutliches Ergebnis zu finden. Es zeichnete sich jedoch ein weiterer Punkt zur Gabe höherer Dosierungen von rFVIIa ab, und damit die Überlegenheit der 80 µg/kg KG rFVIIa-Dosierung gegenüber der Niedrigdosis.

Setzt man all diese eng beieinander liegenden Studienergebnisse, Blutverlust und Substitution betreffend, in Zusammenhang mit dem Risiko für das Auftreten von postoperativen Komplikationen, die in Beziehung mit Transfusionen stehen, so kann die Gabe von rFVIIa weder das Risiko für die Übertragung von Infektionskrankheiten, das pro Blutkonserve bei 1:1.000000 liegt<sup>44</sup>, noch das Auftreten von Tumorrezidiven durch Immunmodulation<sup>29, 44</sup> und die erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität<sup>27, 28</sup> reduzieren. Die Gabe von rFVIIa kann das Risiko für das Auftreten der aufgezählten Komplikationen nicht verringern, da er keinen ausreichenden Effekt auf die Hämostase und auf den daraus folgenden Transfusionsbedarf zeigte, ob dies an der Wahl der Dosierung oder der Gabe als Bolusinjektion lag, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Die Verwendung von Aprotinin und Tranexamsäure senken laut zahlreicher Studien den Transfusionsbedarf intraoperativ statistisch signifikant<sup>55</sup>. Da wir den alleinigen hämostatischen Effekt von rFVIIa untersuchen wollten, galt die prophylaktische Gabe von Antifibrinolytika, wie Tranexamsäure und Aprotinin, vor und während der Operation laut Studienprotokoll als untersagt. Ausnahmen stellten unkontrollierbare Blutungen dar.

In der vorliegenden Studie erhielten insgesamt zehn Patienten Antifibrinolytika. Im Einzelnen waren es drei Patienten der Placebogruppe, drei Patienten der Niedrigdosisgruppe und vier Patienten der Hochdosisgruppe. Es fand sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Anzahl der Patienten, die Antifibrinolytika als Reservemedikation einer unkontrollierbaren Blutung erhielten. Daraus folgt, dass auch die hochdosierte Einmalgabe von 80µg/kg KG rFVIIa in unserer Studienpopulation die Verwendung von Antifibrinolytika weder verhindern, noch reduzieren konnte.

Durch den erhofften hämostatischen Effekt von rFVIIa nahm man an, dass dies zu einer Verkürzung der OP-Zeit führen würde, begründet durch eine schneller durchzuführende intraoperative Blutstillung.

Aber auch hier lagen die Ergebnisse der verschiedenen Studiengruppen dicht beisammen. Während die Operationsdauer in der Placebo- und in der 20 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe bei 4,06 bzw. 4,04 Stunden lag, wurde die OP-Zeit in der 80 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe mit durchschnittlich 3,61 Stunden dokumentiert und war damit nur unwesentlich kürzer als in den beiden anderen Gruppen. Dieses Zeitfenster war nicht ausreichend, um von statistischer Signifikanz zu sprechen. Also auch in diesem Punkt wurde kein positiver Effekt der rFVIIa-Gabe auf die Operationsdauer und die damit verbundene Anästhesiezeit und Immobilisierung des Patienten erzielt.

Gleichermaßen verhielt es sich mit der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der gesamten Aufenthaltsdauer im Krankenhaus.

#### *4.1.1.1 Plasmaaktivität und Dosisfindung*

Zur Beurteilung des Dosierungsoptimums für rFVIIa bei Leberteilresektion wählten wir eine Niedrigdosisgruppe und eine Hochdosisgruppe. Essentiell für die Beurteilung des optimalen Dosierungsbereichs waren nicht allein Beobachtung und Dokumentation von Blutverlusten und Substitution, sondern auch die Erstellung einer Konzentrations-Zeit-Kurve, siehe Kapitel 3.1.4.8, Abbildung 8, in dem in stündlichen Abständen die FVIIa-Konzentration im Serum angegeben wird, sowie die damit einhergehenden Veränderungen der PT-Zeit.

Der Referenzbereich der rFVIIa-Konzentration wurde durch unser Labor mit 0,54-1,23 U/ml angegeben. Betrachten wir nun den Konzentrations-Zeit-Verlauf, kommt es bereits 15 Minuten nach Applikation zu einem Ansteigen auf Maximalwerte von 6,61U/ml in der 20µg/kg KG rFVIIa-Gruppe, in der Hochdosisgruppe sogar auf Werte von 14,14 U/ml. Man kann behaupten, dass ein proportionaler Zusammenhang zwischen der Höhe der Dosis und der Plasmaaktivität besteht. Nach einer Stunde bereits sank die Plasmaaktivität langsam ab. In beiden Gruppen kamen wir zu dem Ergebnis, dass nach 2 bis 3 Stunden nur noch die Hälfte der Plasmaaktivität zu finden war. Diese Werte decken sich mit den in anderen Studien beobachteten Halbwertszeiten zwischen 2,60 und 2,84 Stunden<sup>56, 57</sup>.

Zu allen Zeitpunkten nach der Applikation lagen die Plasmaaktivitätswerte sehr deutlich in der Hochdosisgruppe und deutlich in der Niedrigdosisgruppe über den konstant bleibenden Werten der Placebogruppe, die sich zwischen 0,35 U/ml und 0,65 U/ml bewegten. Eine Ausnahme stellte der 5 Stundenwert der Niedrigdosisgruppe dar, der sich dem Placebowert dicht angenähert hatten.

Dass die Einmalgabe von 20 µg/kg KG rFVIIa nicht ausreichend hoch dosiert war, um einen hämostatischen Effekt zu erreichen, reiht sich in die Ergebnisse anderer Studien zur Dosisfindung von rFVIIa ein. Je nach Grunderkrankung und Art der Koagulopathie gibt es völlig unterschiedliche Dosierungsangaben für rFVIIa.

Es wird inzwischen ein effektiver Dosierungsbereich zwischen 35 und 120µg/kg KG angegeben, abhängig von der Grunderkrankung, allerdings benötigen einige Hämophilie A Patienten Dosierungen bis 300 µg/kg KG<sup>58</sup>.

#### *4.1.1.2 Auswirkungen auf die Prothrombinzeit*

Die Prothrombinzeit wurde immer zeitgleich mit der FVII:C-Konzentration bestimmt. Zur besseren Vergleichbarkeit der beiden Studien ist die PT im Folgenden, wie auch in der OLT-Studie in sec. angegeben. Der durch unser Labor festgelegte Referenzbereich lag zwischen 10 und 15,0 sec. Die Ausgangswerte der Prothrombinzeit lagen in der Placebo-Gruppe, wie auch in der 20µg/kg KG-rFVIIa-Gruppe bei 12,5 sec. Der Ausgangswert der 80 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe befand sich mit 13,1sec. nur knapp außerhalb des Referenzbereichs.

Die Werte in der Placebogruppe unterlagen intraoperativ nur geringen Schwankungen. In den beiden Behandlungsgruppen kam es bereits 15 Minuten nach Applikation der Studienmedikation zu einer Verkürzung der Prothrombinzeit. In der Hochdosisgruppe stieg die PT nur langsam wieder in Richtung Ausgangsniveau an, erreichte aber selbst fünf Stunden nach Erstgabe das Ausgangsniveau nicht. In der 20µg/kg KG rFVIIa-Gruppe verkürzte sich die PT zunächst ebenfalls, allerdings lag sie vier Stunden nach Erstgabe wieder im Bereich des Ausgangswertes.

Die klinische Relevanz dieses Effektes von rFVIIa muss noch genauer untersucht werden. Die Verkürzung der PT-Zeit zieht keinen ausreichend großen Erfolg auf die Reduktion des Blutverlusts nach sich. Auf der anderen Seite erhöhte die Verkürzung der Prothrombinzeit nicht das Auftreten der Anzahl von thrombembolischen Komplikationen in unserer Studienpopulation.

Die Prothrombinzeit in den Behandlungsgruppen war signifikant kürzer ( $p < 0,05$ ) bis zur 4. Stunde nach Applikation in der Niedrigdosisgruppe, die Hochdosisgruppe zeigte bis zur letzten Blutentnahme 5 Stunden nach OP-Beginn eine verkürzte PT-Zeit.

#### 4.1.2 Effizienzanalyse der repetitiven Gabe von rFVIIa bei OLT

In Anlehnung an die vorausgegangene Studie zur Beurteilung der präoperativen Bolusgabe von rFVIIa bei Leberteilresektion untersuchten wir in dieser doppelblinden, placebokontrollierten Parallellgruppen Dosisfindungsstudie die Effizienz und die Sicherheit von rekombinant hergestelltem rFVIIa bei orthotoper Lebertransplantation. Bei den drei Studiengruppen handelte es sich um eine Placebogruppe, eine mit 60 µg/kg KG rFVIIa dosierte Studiengruppe und eine Gruppe, in der die Teilnehmer 120 µg/kg KG rFVIIa erhielten. Berechtig zur Studienteilnahme waren Patienten, die sich aufgrund einer Leberzirrhose der Transplantation unterziehen mussten und mindestens Child-B oder -C klassifiziert waren.

Das primäre Studienziel war die Menge des perioperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrats bis 24 Stunden nach OP-Ende zu reduzieren. Dabei war die Studie so dimensioniert, dass es zu einer mindestens 40%-igen Senkung des Transfusionsbedarfs in den beiden rFVIIa-Gruppen im Vergleich zur Placebogruppe kommen sollte.

Wir konnten durch die repetitive Gabe unserer Studienmedikation einen Effekt auf die verabreichte Menge an Erythrozytenkonzentrat erzielen. Die Patienten der Placebogruppe erhielten durchschnittlich 2460 ml RBC in der perioperativen Phase. Der Bedarf in der 60 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe konnte um insgesamt 15% gesenkt werden, und so erhielten diese Patienten nur 2100 ml RBC. Teilnehmer der 120 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe konnten ihren Transfusionsbedarf sogar um 23% reduzieren und erhielten somit nur 1890ml EK im Durchschnitt. Da aber die Dimension der Studie über eine mindestens 40%-ige Reduktion des Transfusionsbedarfs definiert war, erreichten diese Werte nicht das Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$ . Das primäre Studienziel wurde nicht erreicht, da keine statistisch signifikante Reduktion hinsichtlich der Menge an perioperativ transfundiertem EK zu finden war.

Jedoch erhielt eine signifikant geringere Anzahl der Patienten der rFVIIa-Behandlungsgruppen gar kein Erythrozytenkonzentrat: Bei sechs Patienten der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und vier Patienten der 120µg/kg KG rFVIIa-Sudiengruppe konnten Transfusionen mit EK gänzlich verhindert werden. Hingegen bekamen alle Patienten der Placebogruppe perioperativ EK. Ein Grund hierfür könnte das gewählte Applikationsschema sein, sich neben der höheren Dosierung auch für die Mehrfachgabe zu entscheiden. Jedoch berichteten andererseits viele Lebertransplantationszentren in den letzten Jahren über eine starke Abnahme des Transfusionsbedarfs, sodass bis zu 40% der lebertransplantierten Patienten perioperativ kein RBC mehr erhalten<sup>38, 59</sup>. Insofern bleibt fraglich, inwiefern dieses Ergebnis als Erfolg der rFVIIa-Gabe anzusehen ist.

Das Ausbleiben von Transfusionen ist für den einzelnen Patienten sicherlich ein großer Vorteil, angesichts der Transfusionsrisiken und weiterer mit Transfusionen in Verbindung stehenden Komplikationen.

Es kam in dieser Studie zu sehr großen interindividuellen Unterschieden hinsichtlich Blutverlusten und Transfusionsbedarf. Zwischen null und 100 Standardeinheiten RBC lag der perioperative Transfusionsbedarf in unserer Stichprobe, der Blutverlust variierte ähnlich deutlich, mit 50ml bis 59,3L Blutverlust. Einige Patienten litten unter massiven Blutverlusten, wohingegen manche Patienten eher diffuse Blutungen zeigten. Es gibt Hinweise darauf, dass rFVIIa einen höheren Effekt auf die Kontrolle diffuser Blutungen hat, die während OLT weitaus häufiger vorkommen als massive Blutungen.

Bei Patienten, die einen Ausgangshämatokrit von über 35% zu Operationsbeginn zeigten, wurde ein signifikanter Effekt der rFVIIa-Gabe hinsichtlich der Reduktion von EK-Gaben gefunden, nicht jedoch bei Patienten mit einem Ausgangshämatokrit <35%.

Das Verhindern von Bluttransfusionen ist in jedem Falle ein wichtiger klinisch relevanter Schritt, da exzessive Bluttransfusionen insbesondere bei Lebertransplantierten mit einer erhöhten postoperativen Mortalität und perioperativem Multiorganversagen verbunden sind<sup>60, 64</sup>.

Zur Substitution der anderen Transfusionsprodukte ist zu sagen, dass auch hier eine große Streubreite zu verzeichnen war. Die Patienten der Placebogruppe bekamen durchschnittlich 2750ml Fresh-Frozen-Plasma intraoperativ bis 24 Stunden nach OP-Ende transfundiert, wobei diese Studiengruppe eine Spannbreite zwischen 0 und 21.800ml vorzuweisen hatte. Der Bedarf an Thrombozytenkonzentrat wurde im Mittel folgendermaßen substituiert. Diese Patienten erhielten durchschnittlich 141,7ml Thrombozytenkonzentrat mit den Extremwerten von 0 und 1953ml.

In der 60 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe erhielten die Patienten im Mittel 2820ml FFP, die Spannbreite lag zwischen 0 und 15.600ml. Die Substitution mit Thrombozytenkonzentrat lag bei 81,8ml, mit einer Streubreite zwischen 0 und 2640ml.

Die Patienten der 120 µg/kg KG-rFVIIa-Gruppe erhielten 2975 ml FFP und 170,6ml TK im Durchschnitt. Die Streubreite lag für das gefrorene Frischplasma zwischen 0 und 13.200ml, für die TK zwischen 0 und 886ml.

Auch hier fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen, wobei erstaunlicherweise die Placebogruppe die kleinste Menge der im Durchschnitt verabreichten FFPs aufwies, allerdings auch die größte Streubreite.

Neben allen etwaigen Komplikationen, die im Rahmen von Bluttransfusionen auftreten können, wie beispielsweise das Risiko für die Übertragung von Infektionskrankheiten, das pro Blutkonserve bei 1:1.000.000 liegt<sup>44</sup>, konnte man bei lebertransplantierten Patienten genaue Zahlen eruieren, ab denen Transfusionen für den Patienten eine gesonderte Gefahr darstellen. Die Evaluation der Gefahren von Bluttransfusionen bei Lebertransplantierten hat gezeigt, dass ab der Transfusion von drei Standardeinheiten RBC à 300ml, entsprechend 900ml, mit einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts zu rechnen ist, ab der Transfusion von sechs Standardeinheiten à 300ml, gleich 1800ml, wird das Risiko der postoperativen Mortalität erhöht. Die massiven Transfusionen, wie sie bei Lebertransplantationen immer noch vorkommen können, erhöhen das Risiko für das Auftreten von postoperativer Morbidität und Mortalität<sup>38</sup>.

Wir konnten durch die wiederholte Gabe von rFVIIa die Menge an EK-Transfusionen nicht in ausreichend großem Umfang senken, sodass unsere Studienteilnehmer durch die Studienmedikation keinen Vorteil erfahren konnten. Es gelang ebenfalls nicht, die Menge an transfundierten FFPs oder Thrombozytenkonzentrat zu senken.

Hätte man das primäre Studienziel auf die Anzahl der Patienten festgelegt, die gar kein EK erhalten haben, hätte man ein positives Ergebnis erreicht.

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der lebertransplantierten Patienten auf der Intensivstation lag bei drei Tagen für die Patienten der Placebo- und der 120 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und bei 3,5 Tagen für die Teilnehmer der 60 µg/kg KG rFVIIa. Die gesamte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus belief sich in der Placebo-Gruppe auf 17 Tage, auf 19 Tage in der 60 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und auf 22 Tage in der 120 µg/kg KG rFVIIa-Behandlungsgruppe. Es war keine signifikante Verkürzung des Aufenthaltes auf der Intensivstation und des Gesamtaufenthaltes im Krankenhaus zu erreichen. Die intraoperative, repetitive Gabe von rFVIIa nahm keinen positiven Einfluss auf die Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes, im Gegenteil, die Patienten der rFVIIa-Gruppen hielten sich durchschnittlich länger im Krankenhaus auf, als die Patienten der Placebogruppe.

#### *4.1.2.1 Plasmaaktivität und Dosisfindung*

An Leberzirrhose erkrankte Patienten sind, aufgrund ihres schlechten Gerinnungsstatus, in besonderem Maße der Gefahr massiver Blutverluste ausgesetzt. In einer vorangegangenen Pilotstudie zur Reduktion des Transfusionsbedarfes an EK konnte an einem kleinen Patientenkollektiv die Verringerung an Transfusionen während der OLT gezeigt werden<sup>47</sup>. Die Ergebnisse einer weiteren Studie über den Einfluss von rFVIIa auf die Koagulationsparameter und die Fibrinolyse<sup>65</sup> führten zur Wahl der repetitiven Gabe zweier unterschiedlicher Dosierungen rFVIIa und der hohen Dosis von 120 µg/kg KG. Nach dem Applikationsregime sollte zum OP-Beginn, dann alle zwei Stunden während der OP bis 30 Minuten vor Reperfusion des transplantierten Organs und bei Wundverschluss die Gabe wiederholt werden.

Die Kurve zum Konzentrations-Zeit-Verlauf, siehe Kapitel 3.2.6.8, Abbildung 12, zeigt uns, dass 15 Minuten nach der ersten Gabe die Plasmaaktivität in beiden Behandlungsgruppen proportional zur Zeit anstieg.

Die 60 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe zeigte nach 15 Minuten Werte von 12,2U/ml und die 120 µg/kg KG rFIIa-Gruppe einen Wert von 22,3U/ml. Die 60 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe zeigte drei Stunden nach Erstapplikation, also nach Zweitgabe, 7,3U/ml, bevor es zu einem langsamen aber kontinuierlichen Absinken der Plasmaaktivitätswerte kam. In der 120 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe kam es nach einer Plateauphase im Anschluss an die zweite Gabe zu einem nochmaligen Anstieg der FVII:C im Serum. Der anschließende Konzentrationsabfall erfolgte hier anteilig weitaus schneller. Wenn auch die letztmalige Gabe keinen Anstieg der FVII:C erreichen konnte, fanden wir selbst sieben Stunden nach Erstapplikation weder in der 60 µg/kg KG-, noch in der 120 µg/kg KG-Behandlungsgruppe ein Absinken auf das Ausgangsniveau. Dies steht aller Wahrscheinlichkeit nach in Zusammenhang mit der letztmaligen Gabe der Medikation bei Wundverschluss.

Es ist davon auszugehen, dass die FVII-Clearance bei Patienten, die lebertransplantiert werden, um ein vielfaches schneller geschieht, als bei Patienten mit stabiler Leberzirrhose. Das heißt, dass wir nach wie vor kein Dosierungsoptimum für rFVIIa bei OLT angeben können.

An Hand unserer laborchemischen Daten ist ersichtlich, dass die mehrfache Gabe von rFVIIa in der Lage ist, die FVII:C im Plasma deutlich zu erhöhen sowie über eine bestimmte Zeit die PT zu normalisieren. Jedoch war der Einfluss auf den Transfusionsbedarf zu gering, um sich eindeutig für die Mehrfachgabe hoher Dosierungen auszusprechen, wenn man dabei bedenkt, dass die Mehrfachgabe von 60 µg/kg KG die Reduktion des EK-Transfusionsbedarfs um 15 % nach sich zog, die Mehrfachgabe von 120µg/kg KG den EK-Transfusionsbedarf um 23% senkte. Abgesehen davon, dass dieses Ergebnis nicht ausreichend deutlich war, um sich für die prophylaktische Gabe von rFVIIa bei OLT auszusprechen, bleibt wenigstens zu sagen, dass wir Hinweise darauf haben, dass die Gabe höherer Dosierungen nicht überdeutlich bessere Ergebnisse nach sich zieht, als die Gabe niedrigerer Dosierungen.

Man könnte allerdings auch annehmen, dass die Gabe von 120 µg/kg Kg immer noch unterdosiert gewesen ist, dagegen spricht jedoch, dass die mehrfache Applikation von 120µg/kg KG rFVIIa die FVII:C-Konzentration auf ein Maximum von 14 U/ml steigern konnte und selbst bei OP-Ende die FVII:C nicht auf den Ausgangswert abgefallen war.

#### 4.1.2.2 Auswirkungen auf die Prothrombinzeit

Die Prothrombinzeit unserer Studienpatienten, die Child-B- und C-klassifiziert waren, lag zu Operationsbeginn außerhalb des Normbereichs, der durch unser Labor mit 10 bis 15 sec. angegeben war.

Bereits 15 Minuten nach Erstgabe der Studienmedikation verschob sich die PT in der 60 µg/kg KG-rFVIIa-Gruppe und in der 120 g/kg KG rFVIIa-Gruppe in den Normbereich. So löste die rFVIIa-Applikation in beiden Studiengruppen eine normwertige PT in den ersten drei Operationsstunden aus, wobei sich der Verlauf der PT in beiden rFVIIa-Gruppen in etwa identisch zeigte und keinen ausreichenden Effekt auf Blutverlust und Transfusionsbedarf nach sich zog.

## 4.2 Sicherheitsanalyse

Für das Auftreten von UAW im Zusammenhang mit der rFVIIa-Gabe soll nur auf thrombembolische Komplikationen eingegangen werden, da diese Komplikation am wahrscheinlichsten mit der rFVIIa-Applikation in Zusammenhang steht.

Die Gabe eines Gerinnungsfaktors, wie in diesem Falle rFVIIa, könnte darauf schließen lassen, dass Patienten mit ansonsten normalen Gerinnungsverhältnissen eine höhere Inzidenz an thrombembolischen Komplikationen zeigen, als Patienten, die nicht durch diese Medikation behandelt wurden. Deshalb erstellten wir ein umfassendes Sicherheitsprofil von rFVIIa, dennoch davon ausgehend, dass rFVIIa nur über «tissue-factor-aktivierende» Zellen, bzw. über aktivierte Thrombozyten wirkt<sup>31, 34, 37, 66</sup>.

### 4.2.1 Sicherheitsanalyse der präoperativen Einmalgabe von rFVIIa bei Hemihepatektomie

Erwartungsgemäß war keine systemische Gerinnung in Zusammenhang mit der rFVIIa-Gabe zu beobachten.

Das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen bei unseren Studienpatienten fand in allen drei Studiengruppen in gleichem Maße statt. Wir fanden Hinweise darauf, dass bei den Studienpatienten, die rFVIIa erhalten haben, die Komplikationen einen schwereren Verlauf annahmen. Allerdings war die Anzahl der Patienten, bei denen thrombembolische Komplikationen stattfanden, zu klein, um eine umfassende Beurteilung anzustellen. So bleibt ungeklärt ob, dies rein zufällig oder in einem Zusammenhang mit rFVIIa stand. 1% unserer Studienpatienten entwickelte Lungenarterienembolien. Es handelte sich im Einzelnen um einen Patienten der 20 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und einen weiteren Patienten der 80 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe. Vergleichen wir diesen Wert mit der Anzahl der Patienten, die sich aufgrund einer malignen Grunderkrankung einer chirurgischen Intervention unterziehen müssen, wird auch hier über eine Inzidenz von 1% dieser Patienten berichtet<sup>67</sup>.

Insgesamt starben sieben Studienpatienten zwischen Tag neun und Tag 92 des vollen Beobachtungszeitraumes. Damit lag die Mortalität unserer Studienteilnehmer bei 3,5%, entsprechend 0% der Patienten der 80 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe, 2,64% der Teilnehmer der 20 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und 2,04% der Patienten der Placebogruppe. Die Mortalitätsrate belegte somit die in der Literatur beschriebene, postoperativen Mortalität nach Leberteilresektion bei Patienten mit malignen Erkrankungen von < 10%<sup>23, 39, 68</sup>.

Zusammenfassend sei gesagt, dass die Gabe von rFVIIa in der 20 µg/kg KG- sowie der 80 µg/kg KG-Dosierung kein die Patientensicherheit gefährdendes Medikament darstellt. Trotz der Kombination von rFVIIa-Gabe, Anästhesie, Immobilisierung und maligner Grunderkrankung ist mit keinen in erhöhtem Maße auftretenden, thrombembolischen Komplikationen zu rechnen. Damit belegten wir die Sicherheit der Einmalgabe von rFVIIa in Dosierungen bis 80 µg/kg KG.

#### 4.2.2 Sicherheitsanalyse der repetitiven Gabe von rFVIIa bei OLT

Von thrombembolischen Komplikationen betroffen waren sechs Patienten der Placebogruppe, entsprechend 10%, zwölf Patienten der 60 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe, gleich 19%, und sieben Patienten der 120 µg/kg KG rFVIIa, was 12% der Studiengruppe entspricht. Auch wenn das Auftreten von thrombembolischen Ereignissen in der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe höher lag als in der Placebogruppe, so bestätigte sich dieser Umstand nicht in der Hochdosisgruppe, die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse war hier nicht erhöht. Damit ist auch davon auszugehen, dass die erhöhte Inzidenz thrombembolischer Ereignisse in der 60µg/kg KG rFVIIa-Gruppe ein Zufall ist. Wir fanden keinen Unterschied zwischen den Studiengruppen hinsichtlich Operationsdauer, Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation und im Krankenhaus sowie der Anzahl der Patienten, die sich einer Retransplantation unterziehen mussten.

Es waren keine Bedenken hinsichtlich der Patientensicherheit bei Mehrfachgabe von rFVIIa bei OLT zu eruieren. Wir fanden durch die rFVIIa-Gabe keinen Hinweis auf eine systemische Aktivierung des Gerinnungssystems. Die Wirkung von rFVIIa ist auf den Ort der Gefäßverletzung beschränkt, da er einerseits über tissue factor, andererseits über aktivierte Thrombozyten sein volles enzymatisches Potential entfaltet<sup>31, 34</sup>. Vor dem Hintergrund dieses Wirkungsmechanismus ist der Bereich der Gefäßanastomosen für die Entwicklung einer thrombembolischen Komplikation besonders prädisponiert. Es werden auf Grund der Ischämie im Transplantat selbst nach Reperfusion auch sinusoidale Endothelzellen geschädigt, theoretisch könnte dies entsprechend der Wirkungsweise von rFVIIa zu einer Thrombenbildung im Transplantat führen<sup>69</sup>.

Eine Studie, die diese Thesen zurückweist, müsste ein ausreichend großes Patientenkollektiv aufweisen. Die normale Inzidenz für Gefäßkomplikationen im Anastomosenbereich beträgt 5%, dementsprechend eine relativ seltene Komplikation. Würde rFVIIa zu einer Verdopplung dieser Inzidenz führen, bräuchte man eine Stichprobengröße von 1500 Studienpatienten, um ein statistisch aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen. Gerade im Bereich der OLT eine sehr große Anzahl von Patienten, die nur schwerlich zu erreichen ist<sup>70</sup>.

Sechs Patienten starben im Verlauf des Beobachtungszeitraumes. Dies entspricht 3,3% der gesamten Stichprobengröße.

Jede thrombembolische Komplikation, die im Laufe dieser Studie stattgefunden hat, ist vergleichbar mit dem normalen, postoperativen Risiko für Thrombosen und Embolien. Bezogen auf unsere Stichprobengröße zog die repetitive Gabe von rFVIIa in zwei unterschiedlichen Dosierungen in keinem erhöhten, statistisch signifikanten Umfang das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen oder anderer unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach sich und ist außerdem vergleichbar mit der Anzahl thrombembolischer Komplikationen, die in anderen rFVIIa-Studien zur Lebertransplantation in der Literatur angegeben sind<sup>47, 65, 71</sup>.

### 4.2.3 Beurteilung der Bolusinjektion von rFVIIa

Nach umfangreicher Auswertung und Interpretation der Studienergebnisse bleibt abschließend zu sagen, dass die präoperative Einmalgabe von 20µg/kg KG rFVIIa bei der Hemihepatektomie in Zukunft keine Bedeutung haben wird, da sie weder positive Auswirkungen auf den Blutverlust, noch auf den daraus folgenden Transfusionsbedarf hat.

Die präoperative Einzelapplikation von 80µg/kg KG rFVIIa zeigte bessere Studienergebnisse, aber auch hier nicht in einem ausreichend großen Umfang, um das Medikament als Standardmedikation bei der elektiven Leberteilresektion einsetzen zu können. Es steht in keinem Kosten-Nutzen-Zusammenhang, der den Einsatz bejahen könnte.

Trotz der Kombination von rFVIIa-Gabe, Anästhesie, Immobilisierung und maligner Grunderkrankung ist mit keinen in erhöhtem Maße auftretenden, thrombembolischen Komplikationen zu rechnen, was in der Wirkungsweise von rFVIIa begründet sein kann, die erstens auf den Ort der verletzten Gefäßwand und zweitens auf aktivierte Thrombozyten beschränkt bleibt<sup>31, 34, 37, 66</sup>. Wir können belegen, dass die Einmalgabe von rFVIIa bis zu einer Dosierung von 80 µg/kg KG als sicher anzusehen ist.

Mit der Angabe eines effektiven Dosierungsbereiches der Mehrfachgaben von rFVIIa zwischen 35 und 120µg/kg KG, abhängig von der Grunderkrankung<sup>58</sup>, reihen sich unsere Ergebnisse in die anderer Studien ein.

Die präoperative Einzelapplikation von rFVIIa in der 20µg/kg KG- und in der 80µg/kg KG-Dosierung ist kein zu empfehlendes Standardmedikament bei Leberteilresektion.

Um den hämostatischen Effekt von rFVIIa bei der Hemihepatektomie besser beurteilen zu können, müssten in größer angelegten Studien höhere Dosen unter Umständen sogar mehrfach appliziert werden, was im Falle eines positiven Ergebnisses im Routineverfahren kaum anwendbar wäre, durch die immensen Kosten, die dadurch entstehen würden.

Für die repetitive Gabe würde ein zwei bis drei Stunden Regime gelten, da sich in unserer Studie zeigte, dass rFVIIa eine Halbwertszeit von ca. 2,5 Stunden hat. Es bleibt dabei aber zu berücksichtigen, dass dies vor allem einen hohen Kostenfaktor darstellen würde, wenn man bedenkt, dass die einmalige Applikation von 80 kIE rFVIIa 604,80 € kostet. Angenommen, man würde rFVIIa während einer Leberteileresektion dreimalig verabreichen, würde dies eine Summe von 1814,40 € pro Patient bedeuten.

Die Gabe von rFVIIa bei der Hemihepatektomie muss nicht nur in einen Kosten-Nutzen-Zusammenhang gesetzt werden. Hinzukommt, dass andere alternative Therapieverfahren zum Teil deutlich bessere Ergebnisse hinsichtlich Blutverlust und Substitution zeigten.

Die Optimierung chirurgischer Techniken durch Einführung des Pringle-Manövers und des unihilären Gefäßverschlusses<sup>27</sup>, sowie Benutzung des Argon-Beamers, Bedecken der Resektatfläche mit Kollagenvlies oder das Benutzen eines Fibrinklebers soll und kann das Risiko einer revisionspflichtigen Nachblutung so gering wie möglich halten<sup>26</sup>.

Eine weitere, sehr kostengünstige und schonende Therapieoption stellt die Senkung des intraoperativen zentralvenösen Drucks dar. Die Absenkung erfolgt mittels entsprechender Lagerung, Kopftieflage des Patienten, Gabe von Furosemid, gegebenenfalls von Nitroglycerin und einem strengen Infusionsschema sowie einem kontinuierlichen Monitoring. Hält man den zentralvenösen Druck während der Hepatektomie  $\leq 4$  mmHg, kommt es zu weniger postoperativen Komplikationen, der Blutverlust wird signifikant reduziert sowie die Krankenhausaufenthaltsdauer verkürzt. Außerdem wirkt sich die kontrollierte Senkung des ZVDs weder nachteilig auf die Leber-, noch auf die Nierenfunktion aus<sup>72</sup>.

Die Verwendung von Antifibrinolytika, wie Tranexamsäure und Aprotinin, wurde schon immer kontrovers diskutiert. Da man annahm, dass die Verwendung dieser Medikamente mit einer erhöhten Inzidenz von thrombembolischen Komplikationen assoziiert ist. In einer kürzlich erschienen Meta-Analyse, die insgesamt 23 weltweit durchgeführte Studien berücksichtigte, bezüglich der Sicherheit und Effizienz von Antifibrinolytika, stellte sich heraus, dass Antifibrinolytika den Transfusionsbedarf signifikant senken und kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen zeigen<sup>55</sup>. Zu dem sind sie kostengünstiger als rFVIIa und vielerorts als Standardmedikation eingesetzt.

#### 4.2.4 Beurteilung der repetitiven Gabe von rFVIIa bei OLT

Auch die prophylaktische, repetitive Gabe von rFVIIa bei Lebertransplantation wird nach umfangreicher Auswertung unserer Studienergebnisse in Zukunft keine Bedeutung haben. Zwar reduzierten sowohl die repetitive Gabe von 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  KG, als auch von 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  KG den Transfusionsbedarf, aber eben nicht in der Weise, in der es von Vorteil für die transplantierten Patienten gewesen wäre. Wenn auch nur ein kleiner Unterschied zwischen den rFVIIa-Gruppen zu verzeichnen war, haben Patienten, die mehrfach mit 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Kg rFVIIa behandelt wurden, am wenigsten Erythrozytenkonzentrat erhalten.

Die statistisch signifikante Reduktion der Patienten, die den Erhalt von EK gänzlich verhindern konnten, war auf insgesamt zehn Patienten von 118 Patienten der rFVIIa-Behandlungsgruppen beschränkt. Inwiefern dieses Ergebnis als Erfolg für die rFVIIa-Gabe anzusehen ist, bleibt dahingestellt. Viele Lebertransplantationszentren berichteten in den letzten Jahren über eine starke Abnahme des Transfusionsbedarfs, sodass bis zu 40% der lebertransplantierten Patienten perioperativ kein RBC mehr erhalten haben<sup>38, 59</sup>.

Es ist fraglich, ob vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse rFVIIa als prophylaktisches Medikament bei OLT außerhalb von prospektiven, klinischen Studien einzusetzen ist. Geht man davon aus, dass der Großteil unserer Studienpatienten rFVIIa dreimalig während der OLT erhalten hat, so stellt dies einen Kostenpunkt von 2268,-€ in der 60 µg/kg KG-Dosierung und 4536,-€ in der 120 µg/kg KG-Dosierung dar.

In Anbetracht dessen, dass wir über die Sicherheit des Studienmedikaments nur richtungsweisende Angaben machen können, ist von der prophylaktischen, repetitiven Gabe von rFVIIa in der 60 µg/kg KG und in der 120 µg/kg KG bei OLT abzusehen. Außerdem kann nach wie vor weder ein Dosierungsoptimum, noch eine Effizienz angegeben werden.

Betrachtet man alternative Therapieverfahren zur Reduktion des Transfusionsbedarfs bei OLT, so sind diese nicht nur kostengünstiger, sondern auf Grund der längeren klinischen Erfahrung auch als sicherer anzusehen, wie beispielsweise der Einsatz von Aprotinin und Tranexamsäure<sup>55</sup>.

Abgesehen von allen Versuchen, den Gerinnungsstatus von leberinsuffizienten Patienten zu normalisieren, könnte eine gewisse Hypokoagulopathie sogar wünschenswert sein, weil damit das Risiko für das Auftreten von Thrombosen im Transplantat sinkt<sup>70</sup>.

Es bedarf einer Reihe neuer Untersuchungen zum Einsatz von rFVIIa als Reservemedikation bei Blutungskomplikationen. Dann wäre es für den effektiven Einsatz von rFVIIa wichtig, Parameter zu finden, die einen Indikator für das Risiko von Blutungen darstellen.

Abschließend kann auf der Grundlage unserer Studienergebnisse gesagt werden, dass der prophylaktische, repetitive Einsatz von rFVIIa bei OLT nicht zu empfehlen ist. Wenn es dennoch zum Einsatz von rFVIIa während einer OLT kommen sollte, so lässt sich die zwei- bis dreistündliche Applikation in einer Dosierung zwischen 60 und 120 µg/kg KG als Richtlinie für den Gebrauch darstellen. Für die Mehrfachapplikation spricht die in der Literatur angegebene Halbwertszeit von rFVIIa von 2 bis 3 Stunden<sup>56, 57</sup> sowie der von uns dargestellte Konzentrations-Zeit-Verlauf nach Mehrfachgabe. Für die Dosierungsangabe spricht das Resultat unserer Studienergebnisse.

### 4.3 Fehlerquellen

Das Routine-Monitoring der Koagulationsparameter konnte dem behandelnden Arzt Aufschluss über die Gruppenzugehörigkeit geben und somit den Patienten entblinden. Dieser Effekt sollte eigentlich über die Transfusionsrichtlinien umgangen werden.

Festgelegt war, dass Patienten erst ab einem Hämatokrit von  $<25\%$  zu transfundieren waren. Dieser Umstand wurde in einer Vielzahl der Fälle nicht eingehalten, da auch andere, vor allem klinische Parameter in die Beurteilung der Kreislaufsituation mit einfließen, wie beispielsweise Blutdruck und Herzfrequenz.

Auch gestaltete sich die Dokumentation des Blutverlustes als extrem schwierig, da das Vorhandensein von Aszites und Spülflüssigkeit, auch das Wiegen der OP-Tücher, die sicherlich nicht nur Blut aufgesaugt haben, mit in die Beurteilung des Blutverlustes einfließen, sicherlich eine sehr störanfällige Methode im klinischen Alltag.

Auch die interindividuellen Unterschiede der Chirurgen bei der Durchführung der Operationen spielen eine nicht zu vernachlässigende Rolle, ebenso wie das Verhalten des Anästhesisten auf Blutverluste.

Die Studienteilnahme für Patienten, die an einer Niereninsuffizienz leiden, wurde per Ausschlusskriterium untersagt. Nur ist dies ein Umstand, der häufig bei Patienten mit Leberversagen zu finden ist, und zudem sind es vor allem diese Patienten, die unter Blutungskomplikationen leiden<sup>73</sup>.

### 4.4 Mögliche Indikationsgebiete

Gerade für die Behandlung von Blutverlusten bei Patienten, denen die Gabe von Flüssigkeiten schwer zumutbar ist, beispielsweise aufgrund von einer manifesten Niereninsuffizienz, könnte rFVIIa eine ergänzende Therapieoption darstellen.

Eine weitere Indikation könnte das Einbringen von intrakranialen Sonden bei leberinsuffizienten Patienten darstellen, wo eine vorübergehende Korrektur des Gerinnungsstatus, von Nöten wäre.

Als Reservemedikation bei einer lebensbedrohlichen Blutung, wo die Gabe von FFPs, Thrombozytenkonzentraten und Aprotinin keine oder nur eine geringe Wirkung erzielen konnte, könnte rFVIIa als Versuch angewandt werden.

Die Dosierung betreffend haben auch unsere Studien gezeigt, dass die Gabe hoher Dosierungen nicht ausreichende Unterschiede macht, um sich für extrem hohe Dosen zu entscheiden. Eine Mehrfachgabe hat sich jedoch positiv auswirkt.

In Anbetracht dessen, dass die prophylaktische Gabe von Aprotinin zur Routinemedikation bei OLT gehört, ist es dringend erforderlich, die Wechselwirkungen zwischen Aprotinin und rFVIIa genauestens zu untersuchen, selbst wenn rFVIIa nur als ultima ratio bei unkontrollierbaren Blutungen zum Einsatz kommt.

## 5 Zusammenfassung

### 5.1 Zusammenfassung der Hepatektomiestudie

Zur Beurteilung der Sicherheit und Effizienz einer präoperativen Bolusgabe von rekombinant hergestelltem Gerinnungsfaktor VIIa bei Leberteilresektion führten wir zwischen Januar 2001 und Januar 2002 eine randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte Studie durch. Insgesamt erhielten 200 Patienten, die für eine Leberteilresektion, aufgrund eines nicht-zirrhotischen Krankheitsbildes, vorgesehen waren, die Studienmedikation. Dabei konnten alle 200 Patienten an der Erstellung eines Sicherheitsprofils von rFVIIa teilnehmen, jedoch nur 185 zur Beurteilung der Effizienz. Bei der Studienmedikation handelte es sich entweder um Plazebo (n=63), 20 µg/kg KG rFVIIa (n=63) oder um 80 µg/kg KG rFVIIa (n=59). Für die Studie galt ein Beobachtungszeitraum von sieben Tagen. Die Studienziele lagen einerseits in einer Reduktion des perioperativen Bedarfs an Transfusionen, andererseits in der Reduktion des Blutverlustes.

37% der Patienten der Plazebogruppe erhielten perioperativ EK, hingegen nur 25% der Patienten der 80µg/kg KG rFVIIa-Gruppe. Es kam zu einer 30%-igen Reduktion der Patienten im Vergleich zur Plazebogruppe, die perioperativ EK erhalten haben. Hinsichtlich der statistischen Signifikanz kein ausreichend großer Effekt,  $p=0,086$ . 41% der Patienten der 20µg/kg KG rFVIIa-Gruppe erhielten im perioperativen Verlauf Erythrozytenkonzentrat, was zeigte, dass die Plasmakonzentration von FVII offenbar zu niedrig gewählt war, um einen Effekt zu erzielen.

Der Blutverlust in der Plazebogruppe lag bei 1422ml, bei 1372ml in der Niedrigdosisgruppe und bei 1073ml in der Hochdosisgruppe,  $p=0,068$ . Hier fanden wir ebenfalls eine Tendenz in Richtung höher dosierter rFVIIa-Gabe, aber kein signifikantes Ergebnis. Im Einklang mit dem geringsten Blutverlust in der 80µg/kg KG rFVIIa-Gruppe war hier auch die geringste Änderung bezüglich des Hämatokritwertes prä- zu postoperativ zu verzeichnen, es zeigte sich eine statistische Signifikanz,  $p=0,043$ .

Es zeigte sich in der Studie kein Effekt der präoperativen Einmalgabe von 20µg/kg KG rFVIIa.

Wir fanden keinen Effekt hinsichtlich der sekundären Endpunkte der Studie, wie Reduktion der FFP- oder TK-Gabe, Kolloid- oder Kristalloid-Gabe, keine Verkürzung der OP-Dauer, der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus oder der Anzahl der Patienten, die Antifibrinolytika erhalten haben.

Die Sicherheitsanalyse betreffend fanden wir kein erhöhtes Auftreten von thrombembolischen Komplikationen, Blutungskomplikationen oder Gerinnungsabnormalitäten in den rFVIIa-Gruppe.

## 5.2 Zusammenfassung der OLT-Studie

Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, leiden teilweise unter exzessiven Blutverlusten, die Transfusionen erforderlich machen. Dies führt seinerseits zu einer Erhöhung der postoperativen Mortalität und Morbidität. Wir untersuchten die Effizienz sowie die Sicherheit der repetitiven Gabe von rFVIIa während orthotopen Lebertransplantationen bezüglich der Reduktion von Transfusionen. Diese randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte Dosisfindungsstudie schloss Patienten in das Studienkollektiv ein, die Child-Pugh-B- oder C-klassifiziert waren und sich einer orthotopen Lebertransplantation unterzogen. Die Patienten erhielten intraoperativ mehrere Dosen Studienmedikation, entweder Plazebo, 60 µg/kg KG rFVIIa oder 120 µg/kg KG rFVIIa nach folgendem Dosierungsschema: 10 Minuten vor Operationsbeginn, dann zweistündlich bis eine halbe Stunde vor Reperfusion der transplantierten Leber und bei Wundverschluss.

Das primäre Studienziel war die Reduktion der Anzahl an verabreichtem Erythrozytenkonzentrat in der perioperativen Phase. Insgesamt beurteilten wir die Effizienz der Studienmedikation bei 182 Patienten, die Sicherheitsanalyse konnte bei 183 Patienten durchgeführt werden. Dabei lag folgende Verteilung auf die drei Studienarme vor: 62 Teilnehmer in der Plazebogruppe, 63 Patienten in der 60 µg/kg KG rFVIIa-Gruppe und 58 Patienten in der 120 µg/kg KG rFVIIa.

Wir fanden keinen statistisch signifikanten Effekt hinsichtlich der perioperativen Reduktion der Gabe an EK und hinsichtlich der Reduktion des Blutverlustes. Wohingegen eine signifikant höhere Anzahl an Patienten in den rFVIIa-Behandlungsgruppen die Gabe von EK gänzlich verhinderte,  $p=0,030$ . Es handelte sich um insgesamt zehn Patienten der rFVIIa-Gruppen. Außerdem zeigte die Gruppe mit einem Ausgangshämatokritwert von  $>35\%$  einen signifikanten Effekt in der Reduktion des EK-Bedarfs,  $p=0,014$ .

Kein Unterschied eruiert zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich FFP- und TK-Gabe, Erhalt von Kristalloiden und Kolloiden, sowie Antifibrinolytika.

Des Weiteren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, auf der Intensivstation, die Operationsdauer und die Anzahl der Patienten, die sich einer Retransplantation unterziehen mussten.

Während der Operation führte die Gabe von rFVIIa zu einer Verschiebung der Prothrombinzeit in den Normbereich.

Bei der Sicherheitsanalyse konnte gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen hinsichtlich des Auftretens thrombembolischer Komplikationen bestand.

Zusammenfassend sei gesagt, dass die repetitive Gabe von rekombinant hergestelltem Gerinnungsfaktor VIIa zwar die Anzahl der Patienten, die während der OLT Transfusionen erhalten, signifikant verringert, jedoch nicht den Transfusionsbedarf an sich reduziert. Thrombembolische Komplikationen treten bei Gabe von rFVIIa in gleichem Maße häufig auf wie bei einer OLT ohne rFVIIa.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1: Schrem H, Becker T, Klempnauer J: Lebertransplantation. In: Krukemeyer MG, Lison AE: Transplantationsmedizin, de Gruyter Verlag, Berlin, New York, 2006: 183-186
- 2: Neuhaus P, Pfitzmann: Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation. 2. Auflage-Bremen: UNI-MED, 2005
- 3: Kirby RM, McMaster P, Clements D et al. Orthotopic liver transplantation: Postoperative complications and their management. Br J Surg 1987; 74: 3-11
- 4: Lewis JH, Bontempo FA, Awad SA et al. Liver Transplantation: intraoperative changes in coagulation factors in 100 first transplants. Hepatology 1989; 9: 710-714
- 5: Kang YG, Martin DJ, Marquez J et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. Anesth Analg 1985; 64: 888-896
- 6: Porte RJ: Coagulation and fibrinolysis in orthotopic liver transplantation: current reviews and insights. Semin Thromb Hemost 1993; 19: 191-196
- 7: Senzelo M, Burra P, Cholongitas E, Burroughs AK New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation World J Gastroenterol 2006; 12: (48): 7725-7736
- 8: Marujo W, Langnas AN, Wood RP et al. Vascular complications following orthotopic liver transplantation: Outcome and role of urgent revascularization. Transplant Proc 1991; 23 (1): 1484-1486
- 9: Sánchez-Bueno F, Robles R, Ramirez P et al. Hepatic artery complications after liver transplantation. Clin Transplantation 1994; 8: 399-404
- 10: Hiatt JR, Quinones-Baldrich WJ, Ramming KP et al. Operations upon the biliary tract during transplantation of the liver. Surg Gynecol Obstet 1987; 165 (6): 89-93
- 11: Houssin D, Fratacci M, Dupuy P et al. One week monitoring of portal and hepatic artery blood flow after liver transplantation using implantable pulsed Doppler microprobes. Transplant Proc 1989; 21 (1): 2277-2278
- 12: González EM, Garcia IL, Kempin J et al. Früh-und Spätresultate nach orthotoper Lebertransplantation. Chirurg 1990; 61 (10): 701-704
- 13: Yanaga K, Makowka L, Starzl TE. Is hepatic artery thrombosis after liver transplantation really a surgical complication? Transplant Proc 1989; 47 (2): 399-400
- 14: Stiglbauer R, Barton P, Jantsch H et al: Angiographie nach Lebertransplantation. Fortschr Röntgenstr 1990; 153 (4): 357-361
- 15: Klintmalm GBG, Olson LM, Paulsen AW et al. Hepatic arterial thrombosis after liver transplantation: Intraoperative electromagnetic blood flow evaluation. Transplant Proc 1988; 20 (1; Suppl 1): 616-618
- 16: Burke GW, Ascher NL, Hunter D, Najarian JS Orthotopic liver transplantation: Nonoperative management of early, acute portal vein thrombosis. Surgery 1988; 105 (5): 924-928

- 17: Lomas DJ, Britton PD, Famann P et al. Duplex doppler ultrasound for the detection of vascular occlusion following liver transplantation in children. *Clin Radiol* 1992; 46: 38-42
- 18: Langnas AN, Marujo WC, Stratta RJ et al. Vascular complications after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 1991; 161 (1): 76-83
- 19: Raby N, Karani J, Thomas S, O'Grady J, Williams R: Stenosis of vascular anastomoses after hepatic transplantation: treatment with ballon angioplasty. *Am J Roentgenol* 1991; 157 (1): 167-171
- 20: Boillot O, Sarfati BO, Bringier J et al: Orthotopic liver transplantation and pathology of inferior vena cava. *Transplant Proc* 1990; 22 (4): 1567-1567
- 21: Strazl TE, Kaupp HA, Brock DR et al: Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with spezial reference to the postoperative role of the hepatic venous flow. *Surg Gynecol Obstet* 1960; 111 (12): 733-743
- 22: Rossi AR, Pozniak MA, Zarvan NP: Upper inferior vena caval anastomotic stenosis in liver transplant recipients: Doppler US diagnosis. *Radiology* 1993; 187 (5): 387-389
- 23: Benzoni E, Lorenzin D, Baccarani U et al. Resective surgery for liver tumor: a multivariate analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5(4): 526-533
- 24: Xiao-Ping Chen, Fa-Zu Qui, Zai-De Wu, Bi-Xiang Zhang: Hepatectomy for huge hepatocellular carcinoma in 634 cases. *World J Gastroenterol* 2006 Aug 7; 12 (29): 4652-4655
- 25: chirurgische Homepage der Universität Heidelberg
- 26: Bähr R, Durst J: Leberteilesektion. In Durst, Rohen: *Operationslehre mit topographischer Anatomie, Standards der Viszeralchirurgie, 2. Auflage* 1998: 545-550
- 27: Makuuchi M, Sno K The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004; 10 (Suppl 1): 46-52
- 28: Benzoni E, Mozzon M, Favero A, Molaro R Uzzau A Preoperative CT volumetric analysis to plan liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 525-526
- 29: Landers DF, Hill GE, Wong KC, Fox IJ Review Article: Blood transfusion-induced Immunmodulation *Anesth Analg* 1996; 82: 187-204
- 30: Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA: Current concepts of hemostasis: implications for therapy. *Anesthesiology* 2004; 100: 727-730
- 31: Roberts H, Monroe DM, Hoffmann M. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of haemostasis. In: Beutler E, Lichtmann MA, Coller BS et al. *Williams' Hematology*. New York: McGraw-Hill; 2001: 1409-1434
- 32: Morrissey JH, Macik BG, Neuenschwander PF, et al. Quantitation of activated factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation. *Blood* 1993; 8:734-744

- 33: Wildgoose P, Nemerson Y, Hansen LL, et al. Measurement of basal levels of factor VIIa in hemophilia A and B patients. *Blood* 1992; 80: 25-28
- 34: Jurlander B, Thim L, Klausen NK et al. Recombinant activated Factor VII: Characterization, Manufacturing and Clinical Development Seminars in Thrombosis and Hemostasis 2001; 27: 373-383
- 35: Kang Y Coagulation and Liver Transplantation. *Transpl proceed* 1993; 25 (2): 2001-2005
- 36: Wanless IR, Wong F, Blendis LM et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 2004; 40: 736-741
- 37: Monroe DM, Hoffmann M, Oliver JA, et al. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of Tissue factor. *Br J Haematol* 1997; 99: 542-547
- 38: Ramos E, Dalmau A, Sabate A et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl* 2003; 9: 1320-1327
- 39: Fan ST, Lo CM, Liu CL et al.: Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 1999; 229: 322-30
- 40: Lodge JP, Jona S, Oussoultzoglou MD et al. Recombinant Coagulation Factor VIIa in Major Liver Resection. *Am Soc Anaesthesiol* 2005; 102: 269-275
- 41: Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM et al. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 513-516
- 42: Houbiers JG, van de V, van de W et al. Transfusion of red cells is associated with increased incidence of bacterial infection after colorectal surgery: A prospective study. *Transfusion* 1997; 37: 126-134
- 43: Walker RH: Noninfectious risks and new trends in transfusion practise. *J Fla Med Assoc.* 1993; 80 (1): 37-38
- 44: Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes, Bundesärztekammer, Stand 05.11.2005, Kapitel Unerwünschte Ereignisse/ Nebenwirkungen nach Anwendung von Blutprodukten
- 45: Jeffers L, Chalasani N, Balart L, Pysopouolos N, Erhardtson E: Safety and efficacy of rFVIIa in patients with liver disease undergoing laparoscopic liver biopsy. *Gastroenterology* 2002; 123: 118-26
- 46: Friedrich PW, Henny CP, Messelink EJ et al.: Effect of rFVIIa on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 201-205
- 47: Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT et al.: Reduced transfusion requirements by recombinant facot VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Transplantation* 2001; 71: 402-05
- 48 Butenas S, Mann KG, Kinetics of human factor VII activation. *Biochemistry* 1996; 35: 1904-1910
- 49: Broschüre von Novonordisk über rFVIIa

- 50: Hoffman M, Monroe DM III. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958-965
- 51: Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. A possible mechanism of action of activated factor VII independent of tissue factor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9 (Suppl 1): S 15-S 20
- 52: World medical association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Amended by the 48th General Assembly, Sommerset West, South Africa, October 1996. *JAMA*, March 19<sup>th</sup>, 1997-Vol.277, No.11
- 53: Manns MP, Rambusch E, Caselitz M: Leber und intrahepatische Gallenwege. In: Schettler G, Greten H: *Innere Medizin*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 9. Auflage, 1997: 908
- 54: Blumgart LH, Fong Y: Surgical options of hepatic metastasis from colorectal cancer. *Curr Prob Surg* 1995; 32: 133-42
- 55: Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, TenVergert EM, Sloof MJH, Porte RJ: Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transpl* 2007; 7: 185-94
- 56: Roberts HR, Monroe DM, White GC *Blood* 2004, 104: 3858
- 57: Lindley CM, Sawyer WT, Macik BG et al. *Clin Pharmacol. Ther.* 1994; 55: 638
- 58: Bosinski TJ, El Solh AA: Recombinant Factor VIIa, its clinical properties and the tissue factor pathways 2006; 6: 1111-1117
- 59: Porte RJ, Hendriks HG, Sloof MJ. Blood conservation in liver transplantation: the role of aprotinin. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18 (4suppl): 31 S-37S
- 60: Spahn DR, Casutt M: Eliminating blood transfusions. *Anesthesiology* 2000; 93: 242-255
- 61: Cacciarelli TV, Keeffe EB, Moore DH et al.: Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. *Arch Surg* 1999; 134: 25-29
- 62: Schroeder RA, Johnson LB, Plotkin JS, Kuo PC, Klein AS: Total blood transfusion and mortality after orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1999; 91: 329-330
- 63: Palomo-Sánchez JC, Jimenez C, Moreno Gonzalez E et al.: Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1026-1033
- 64: Qian YB, Cheng GH, Huang JF. Multivariate regression analysis on early mortality after orthotopic liver transplantation. *World J Gastroenterology* 2002; 8: 128-130
- 65: Meijer K, Hendriks HG, De Wolf JT et al. Recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: influence on parameters of coagulation and fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 169-174
- 66: Hedner U, Echardtsen E: Potential role for rFVIIa in transfusion medicine. *Transfusion* 2002; 42: 114-24

- 67: Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H: Metaanalysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous embolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 913-30
- 68: Tsao JI, Loftus JP, Nagorney DM, Adson MA, Ilstrup DM: Trends in morbidity and mortality of hepatic resection for malignancy: A matched comparative analysis. *Ann Surg* 1994; 220: 199-205
- 69: Clavien PA. Sinusoidal endothelial cell injury during hepatic preservation and reperfusion. *Hepatology* 1998; 28: 281-285
- 70: da Silva Viana J: Recombinant factor VIIa in major abdominal surgery and liver transplantation. *Transpl Proceed* 2006; 38: 818-819
- 71: Planinsic RM, van der Meer J, Testa G et al.: Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transpl* 2005; 11: 895-900
- 72: Wang WD, Liang LJ, Huang XQ, Yin XY. Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy *World J Gastroenterol* 2006; 12 (6): 935-939
- 73: Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003; 37: 233-243
- 74: Lodge JP, Jonas S, Jones RM et al. Efficacy and Safety of repeated perioperative doses of rFVIIa in Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11 (8): 973-979

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.