

Aus der Klinik für  
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

### **Rekombinanter Faktor VIIa zur Therapie von refraktären Blutungen nach kardiochirurgischen Eingriffen – eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Annett Hasart  
aus Berlin

Gutachter:           1. Prof. Dr.med. C.Spies  
                          2. Prof. Dr.med. S.Piepenbrock  
                          3. Priv.-Doz. Dr.med P. Dohmen

Datum der Promotion: 01.06.2008

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1 Einleitung und Fragestellung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Patienten, Material und Methodik .....</b>	<b>8</b>
2.1 Patienten und Patientendaten	
2.1.1 Studiengruppe	
2.1.2 Kontrollgruppe	
2.1.3. Beobachtungszeiträume	
2.1.4. Matching Kriterien	
2.2. Methodik	
2.2.1. Behandlungsalgorithmus	
2.2.2. Blut und Blutbestandteile	
2.2.3. Rekombinanter Gerinnungsfaktor VIIa als Medikament	
2.2.4 Drainageverlust	
2.3 Erfassung thromboembolischer Nebenwirkungen	
2.4. Liegedauer und Mortalität	
2.5. Laborwerte	
2.6. Statistische Analyse	
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
3.1. Studiengruppe	
3.1.1. Basischarakteristika	
3.1.2. Dosierung von rFVIIa	
3.1.3. Drainageverlust, Transfusionsbedarf und klinische Beurteilung der Therapieeffektivität	
3.1.4. Parameter der globalen Gerinnung	
3.1.5. Re-Thorakotomierate	
3.1.6. Thromboembolische Komplikationen	
3.1.7. Liegedauer und Mortalität	
3.2. Kontrollgruppe	
3.2.1. Basischarakteristika	
3.2.2. Drainageverlust, Transfusionsbedarf und klinische Beurteilung der Therapieeffektivität	
3.2.3. Parameter der globalen Gerinnung	
3.2.4. Re-Thorakotomierate	
3.2.5. Thromboembolische Komplikationen	
3.2.6. Liegedauer und Mortalität	
3.3. Vergleich von Studiengruppe und Kontrollgruppe	
3.3.1. Drainageverlust und Transfusionsbedarf	
3.3.2. Parameter der globalen Gerinnung	
3.3.3. Re-Thorakotomierate	
3.3.4. Risikofaktoren für postoperative Blutungen	
3.3.5. Thromboembolische Komplikationen	
3.3.6. Liegedauer und Mortalität	
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>40</b>
4.1 Zur Wirksamkeit der Ultima Ratio-Therapie mit rFVIIa bei therapierefraktären Nachblutungen in der Kardiochirurgie	
4.2 Zur Sicherheit und zu möglichen Nebenwirkungen einer rFVIIa-Therapie	
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>61</b>
<b>6 Verwendete Abkürzungen .....</b>	<b>63</b>
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>64</b>

## 5 Zusammenfassung

Einleitung: Postoperative Blutungen treten in 2-5% der Patienten in der Kardiochirurgie auf und sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität sowie mit steigenden Behandlungskosten verbunden.

Es war daher das Ziel dieser Arbeit, zu prüfen, ob durch die Verabreichung von rekombinantem Gerinnungsfaktor VIIa (rFVIIa) 1. bei refraktären Blutungen nach kardiochirurgischen Eingriffen der Drainageblutverlust und der Transfusionsbedarf reduziert werden können, 2. thromboembolische Nebenwirkungen vermehrt auftreten und 3. ob rFVIIa der konventionellen hämostatischen Therapie überlegen ist.

Methodik: Es wurden retrospektiv 24 kardiochirurgische Patienten untersucht, die wegen postoperativer therapierefraktärer Blutungen rFVIIa (60 µg/kgKörpergewicht im Median) als Ultima Ratio erhalten hatten. Diesen Patienten wurden im paarweisen Matching-Verfahren 24 kardiochirurgische Patienten als historische Kontrollgruppe vergleichend zugeordnet, die konventionell und ohne rFVIIa-Gabe behandelt wurden. Matching-Kriterien waren das Ausmaß des postoperativen Blutverlustes, die Art des operativen Eingriffs und die Verwendung von rekombinantem Hirudin als Antikoagulans der Herz-Lungen-Maschine.

rFVIIa wurde im Median von 14 Stunden post operationem appliziert.

Als Vergleichszeiträume zwischen Studien- und Kontrollgruppe dienen die Stunden 0-14 (Beobachtungszeitraum 1) und 15-38 (Beobachtungszeitraum 2) nach Aufnahme auf die Intensivstation.

Ergebnisse: Als Ergebnis wurde gefunden, dass es nach der Gabe von rFVIIa an die Studienpatienten zu einem signifikanten Rückgang des Blutverlustes und der verabreichten Transfusionseinheiten kam (1805 vs. 1340 ml,  $p=0,032$ ; EK: 9,8 vs. 4 TE,  $p=0,004$ ; FFP: 8,6 vs. 3,9 TE,  $p=0,017$ ; TZ: 3,3 vs. 1,6 TE,  $p=0,013$ ), der aber im Vergleich mit der Kontrollgruppe statistisch nicht mehr signifikant war (1340 vs 595 ml,  $p=0,14$ ; EK: 4 vs. 2,6 TE,  $p=0,44$ ; FFP: 3,9 vs. 1,9 TE,  $p=0,06$ ). In der Kontrollgruppe wurden stattdessen signifikant weniger Thrombozyten-konzentrate transfundiert (TZ: 1,6 vs. 0,5,  $p=0,004$ ).

Studien- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht im Vergleich der Gabe von Gerinnungsfaktoren, der Re-Thorakotomierate und den Outcome-Variablen wie Krankenhausliege- und Überlebenszeit. Die Therapie mit rFVIIa war nach festgelegten

klinischen Kriterien in 75% der Studienpatienten effektiv und die konventionell-hämostatische Therapie in 71% der Kontrollpatienten.

Hinsichtlich thromboembolischer Nebenwirkungen wurden weder nach rFVIIa-Gabe noch in der Kontrollgruppe klinische, Doppler- oder echokardiographische noch labordiagnostische oder autoptische Anhalte für Komplikationen festgestellt.

Schlussfolgerung: Die Anwendung von rFVIIa in dieser Studie war effektiv und sicher, allerdings der konventionell-hämostatischen Therapie nicht überlegen. Trotz der nicht unterschiedlichen Verteilung von Risikofaktoren für postoperative Blutungen muss angenommen werden, dass die Studienpatienten unter schwereren Blutungen litten und kränker waren und diese Unterschiede durch das Verfahren der Matched-pair-Analyse nicht erfasst wurden.

RFVIIa wurde aufgrund der kritischen Beurteilung, eines unbekanntes Risikoprofils und fehlender Therapiezulassung erst als letzte therapeutische Option angewendet und wegen unkalkulierbarer Dosis-Wirkungsbeziehungen in nicht standardisierter, relativ geringer Dosierung appliziert.

Schlussfolgernd schränken diese methodischen Limitierungen und die retrospektive Analyseform die Aussagefähigkeit dieser Untersuchung ein. Ebenso ist der Vergleich mit anderen rFVIIa-Anwendungen durch die hohe Varianz der Dosierungen und die unterschiedlichen Indikationen und Applikationszeiten limitiert.

Obwohl diese retrospektive Untersuchung die Überlegenheit von rFVIIa gegenüber der konventionellen hämostatischen Therapie nicht nachweisen konnte, sollte die Hypothese, dass rFVIIa zur Behandlung refraktärer Blutungen in der Kardiochirurgie sicher und effektiv ist, innerhalb von prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien weiterführend überprüft werden.

AAE	Aorta-ascendens-Ersatz
AE	Aortenklappen-Endokarditis
AKE	Aortenklappenersatz
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ACVB	coronary artery bypass grafting/ Aortokoronarer Bypass (mit Vena saphena oder Arteria mammaria interna)
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie
FEIBA	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity
rFVIIa	rekombinanter aktivierter Gerinnungsfaktor VII
HIT II	Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II
INR	International Normalized Ratio der Prothrombinzeit
KG	Körpergewicht
LVAD	left ventricular assist device/ Linksherzassist
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
ME	Mitralklappen-Endokarditis
OP	Operation
PFSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
RVAD	right ventricular assist device/ Rechtsherzassist
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
TAFI	thrombin activatable fibrinolytic inhibitor
TE	Transfusionseinheit
TF	tissue factor, Gewebsfaktor, Gewebethromboplastin
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
TKR	Trikuspidalklappenrekonstruktion

## **Danksagung**

Frau Professor Dr. med. Claudia D. Spies, Direktorin der Kliniken für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Möglichkeit, diese Arbeit an ihrer Klinik durchzuführen.

Herrn Dr. med. Christian von Heymann, DEAA, Leitender Oberarzt der Kliniken für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, danke ich sehr herzlich für die intensive Betreuung dieser Arbeit, für seine konstruktive Kritik und lehrreiche Diskussion bei der Durchsicht und Fertigstellung dieser Arbeit.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin und der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie des Institutes für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, gilt mein Dank für die vielfältige Unterstützung.

Berlin, den 13.09.2007

Annett Hasart

## **Erklärung an Eides Statt**

Ich, Annett Hasart, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Rekombinanter Faktor VIIa zur Therapie von refraktären Blutungen nach kardiochirurgischen Eingriffen – eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargelegt habe.

Berlin, den 13.09.2007

Annett Hasart



## **Lebenslauf**

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

Berlin, den 13.09.2007

Annett Hasart

