

1 Einleitung und Fragestellung

Patienten, die sich kardiochirurgischen Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterziehen, weisen ein erhöhtes Risiko für postoperative Blutungen auf [23,26]. Die Angaben zur Inzidenz dieser Nachblutungen schwanken in Abhängigkeit von der Beurteilung des Blutungsausmaßes zwischen 3 und 30% [21,23,106,107]. Postoperative Blutungen zählen damit zu den häufigsten Komplikationen in der Kardiochirurgie [100,102,106].

Die Blutungsursachen sind multifaktoriell [106,107]. Sie sind neben dem chirurgisch verursachten Trauma zu mehr als 50% auf erworbene hämostatische Defekte im Zusammenhang mit der extrakorporalen Zirkulation zurückzuführen [23].

Unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation entsteht eine Kombination aus Dilutions- und Verlustkoagulopathie, zudem kommt es zu einer Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems mit konsekutivem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und einer Funktionsminderung der Thrombozyten [26].

Über das Kontaktaktivierungssystem ist das Gerinnungssystem mit dem Fibrinolysesystem und dem Komplementsystem verbunden. Der Blutkontakt mit der Fremdoberfläche des kardiopulmonalen Bypasses bedingt die Aktivierung der Gerinnung und eine inflammatorische Reaktion. Die Thrombozytenaktivierung durch den kardiopulmonalen Bypass und auch durch Heparin, bewirkt u.a. eine Verminderung der Bindungsstellen für Fibrinogen (GPII_b/III_a) und den von Willebrand-Faktor (GPI_b). Das Fibrinolysesystem mündet in der Bildung von Plasmin aus Plasminogen und wird konsekutiv nach der Kontaktaktivierung und durch Freisetzung eines Plasminogenaktivators getriggert [106].

Zusätzliche Komponenten wie Hypothermie, hohe Scherkräfte, Zeitdauer des kardiopulmonalen Bypasses und unangemessene Antikoagulation durch Heparin sowie dessen unzureichende Antagonisierung nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation können ebenso ursächlich für Nachblutungen sein [23,106].

Kardiochirurgische Patienten haben oft ein höheres Alter, eine erhöhte Inzidenz an blutungsrelevanten Nebenerkrankungen und werden häufig, insbesondere bei instabiler Angina pectoris, mit Thrombozytenaggregationshemmern therapiert [98]. Diese Faktoren können das Risiko einer postoperativen Blutung zusätzlich erhöhen [100,106,107,120].

Sind diese Nachblutungen durch konventionelle hämostatische Maßnahmen, wie die Gabe von Blutprodukten und Antifibrinolytika nicht beherrschbar, ist die chirurgische Intervention zur Blutstillung in 2-6% eine weitere Therapieoption [18,23,100,102,120].

Chirurgische Re-Eingriffe aufgrund von Blutungskomplikationen erhöhen aber wiederum die perioperative Morbidität und Mortalität bei kardiochirurgischen Patienten um das 4- bis 5-fache und sind mit steigenden Behandlungskosten verbunden [100,129]. Re-thorakotomierte Patienten weisen signifikant längere Beatmungs- und Intensivstationsliegezeiten und eine höhere Inzidenz an postoperativen Infektionen auf [100,120,129].

Mit dem erhöhten Transfusionsbedarf an Fremdblut und Fremdblutkomponenten sind infektiöse und immunologische Risiken [44,45], eine erhöhte Krankenhausmortalität [70] und ein reduziertes Langzeit-Überleben [31] verbunden.

Dieses Risiko für den Patienten und der erhebliche Verbrauch von 15 bis 25% aller Blutkonserven in der Kardiochirurgie – bei bestehender Knappheit von Konserven und deren hohem Preis - begründet medizinisch und ökonomisch das Anliegen einer erfolgreichen Prävention sowie einer sicheren und wirksamen Therapie postoperativer Blutungskomplikationen [31,45,83,129].

Unter dieser Zielstellung sind klinische Erfahrungen zum Einsatz von Gerinnungsfaktoren, wie z.B. des rekombinanten Faktors VIIa (rFVIIa, eptacog alfa, Novoseven[®], NovoNordisk, Bagsvaerd, Dänemark), die das Potential einer effektiven Blutstillung besitzen [11,13,69,86,88,90,92], von besonderem Interesse.

Modell der zellbasierten Gerinnung und Wirkweise von rFVIIa

Die Aktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade kann durch eine Verletzung der endothelialen Gefäßintegrität erfolgen. Das dadurch freiliegende Subendothel exprimiert den Gewebefaktor (tissue factor, TF), der im Komplex mit dem Gerinnungsfaktor VIIa die Hämostase initiiert [58].

Über Zwischenschritte wird eine geringe Menge an Thrombin generiert, die am Ort der Verletzung adhärente Thrombozyten sowie weitere prokoagulatorische (FV, FVIII und FXI) als auch antikoagulatorische Faktoren aktiviert. Auf der Oberfläche dieser aktivierten Thrombozyten aktiviert ein Komplex aus FVIIIa und FIXa (Tenase-Komplex) den Faktor X, der im Komplex mit seinem Kofaktor FVa (Prothrombinasekomplex) große Mengen Prothrombin in Thrombin umwandelt. Dieser sogenannte „Thrombin Burst“ ist für die Bildung eines stabilen Fibringerinnsels notwendig [64].

Bei Patienten mit einer Hämophilie ist der Verstärkermechanismus der Hämostase über den Tenase-Komplex (Komplex aus den aktivierten Faktoren FVIII und FIX) beeinträchtigt. Wegen eines kongenitalen Mangels an den Faktoren FVIII oder FIX wird nicht ausreichend FXa gebildet, so dass über die fehlende oder verminderte Aktivierung des Prothrombinase-Komplexes (Komplex aus den aktivierten Faktoren FV und FX) die gebildete Thrombinmenge nicht ausreicht, ein stabiles Fibringerinnsel zu erzeugen [57,63]. Das stellt die pathophysiologische Grundlage für das hohe Blutungsrisiko hämophiler Patienten dar.

Im Rahmen der bei dieser Erkrankung indizierten Substitutionstherapie kann es durch die Bildung von allogenen Antikörpern (sogenannten Hemmkörpern) gegen die Faktoren-Konzentrate zu potentiell lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen kommen.

Der gentechnisch hergestellte und aktivierte Gerinnungsfaktor VII (rFVIIa, eptacog alfa, Novoseven[®], NovoNordisk, Bagsvaerd, Dänemark) wurde 1988 erstmalig erfolgreich perioperativ bei einem Patienten mit schwerer Hämophilie A und Hemmkörpern gegen FVIII angewendet [55].

Seit 1996 ist rFVIIa in Deutschland zugelassen für die „Therapie von Blutungsereignissen oder zur Vorbeugung von Blutungen bei chirurgischen oder

invasiven Eingriffen bei Patienten mit kongenitaler Hämophilie mit Hemmkörpern und bei Patienten mit erworbener Hemmkörper-Hämophilie“ [63,103].

Die hohe Wirksamkeit von rFVIIa bei Hemmkörper-Hämophilien [54,88,122] ist durch den sogenannten „Bypass-Effekt“ zu erklären [63]. Nach Initiierung der Gerinnung entstehen durch die supraphysiologischen, also therapeutischen Dosen an rFVIIa so hohe Plasmaspiegel, daß rFVIIa direkt an die Phospholipidstrukturen aktivierter Thrombozyten bindet und dort die Aktivierung des Faktors FX bewirkt. Die konsekutive Thrombingenerierung geschieht unter Umgehung von Zwischenschritten der Hämostase, einschließlich der beim Hämophilen fehlenden Aktivierung der Faktoren FVIII oder FX [101] bzw. der durch Auto-Antikörper inhibierten Gerinnungsfaktoren bei erworbener Hemmkörper-Hämophilie [54,101].

Im Jahre 2004 wurde die Zulassung auf die Substitutionstherapie bei kongenitalem Faktor-VII-Mangel und auf die Behandlung der „Thrombasthenie Glanzmann mit Antikörpern gegen Glykoprotein II_b/III_a und/oder HLA (humanes Leukozyten-Antigen) und mit vorangegangener oder vorhandener Refraktärität gegenüber Thrombozytentransfusionen“ erweitert [103].

Bei der erblichen Gerinnungsstörung Thrombasthenie Glanzmann bewirkt die Dysfunktion oder der Defekt des thrombozytären Glykoproteins II_b/III_a (Oberflächenrezeptor für die Bindung von Fibrinogen), trotz normaler Thrombozytenzahlen, eine gestörte Thrombozytenaggregation und Fibringerinnungsbildung [101,109]. Die 96%-ige klinische Wirksamkeit von rFVIIa bei Thrombasthenie Glanzmann [109] erklärt sich u.a. aus einer verstärkten Thrombozytenanlagerung und einer Glykoprotein II_b/III_a-unabhängigen Aggregation [85].

Ebenso initiiert rFVIIa bei genetisch bedingtem Fehlen oder Mangel des endogenen Gerinnungsfaktors FVII die Gerinnungskaskade [101] und bewirkte in klinischen Untersuchungen eine effektive Blutungskontrolle [6,117].

rFVIIa unterscheidet sich aufgrund seines speziellen Wirkungsmechanismus von anderen Gerinnungsfaktorprodukten.

Nach dem derzeitigen Verständnis wird die hämostatische Wirkung von rFVIIa über zwei Mechanismen vermittelt. Einerseits wirkt rFVIIa in der Komplexbindung mit dem Gewebefaktor (tissue factor, TF) als Initiator der Gerinnung. Des weiteren

bindet sich rFVIIa in pharmakologischer Dosierung direkt an aktivierte Thrombozyten und katalysiert dort die Bildung des Faktors Xa. Mittels beider Mechanismen wird die Thrombinbildung verstärkt [38,39,101]. In diesem Sinne kann die Therapie mit rFVIIa nicht als Substitution eines fehlenden oder mangelnden aktivierten Gerinnungsfaktors aufgefasst werden, sondern als pharmakologische Therapie unterschiedlicher Gerinnungsstörungen mit dem Ziel, den Gerinnungsvorgang zu starten und die für die Bildung eines stabilen Fibringerüsts notwendige Menge an Thrombin zu induzieren.

Thrombin wirkt als Schlüsselenzym der Gerinnung über die Aktivierung weiterer Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren prokoagulatorisch. Unter hohen Thrombinkonzentrationen wird die Geschwindigkeit der Fibrinbildung gesteigert, die Fibrinstruktur über die Aktivierung des fibrinstabilisierenden Faktors FXIII gefestigt und das entstandene Gerinnsel durch Aktivierung eines Fibrinolyseinhibitors (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor, TAFI) vor dem vorzeitigem Abbau geschützt [64,101].

Die Ausbreitung der Gerinnung wird u.a. durch die antikoagulatorische Fähigkeit des Thrombins verhindert, indem es u.a. den Inhibitor, Protein C, aktiviert, welcher die Gerinnungsfaktoren FVa und FVIIIa inaktivieren kann [19].

Zum nicht-indikationsgeschützten Einsatz von rFVIIa

Neben den positiven Erfahrungen mit rFVIIa in den zugelassenen Indikationsbereichen gibt es inzwischen eine wachsende Anzahl von Fallberichten, Fallserien und Studien im nicht indikationsgeschützten Einsatz von rFVIIa als prokoagulatorisches Medikament bei Patienten mit und vor allem auch ohne vorbestehende Koagulopathien in der Chirurgie und Traumatologie [12,13,37,53,86,116,139,]; als sogenannten `Off-Label` Einsatz. Dieser `Off-Label` Einsatz ist ein individueller Therapieversuch der persistierenden massiven Blutungen nach Ausschöpfung aller hämostatischer Massnahmen.

Über die Anwendung von rFVIIa in der Kardiochirurgie liegen bisher weniger Arbeiten vor. Ein Großteil dieser Veröffentlichungen berichtete über den erfolgreichen Einsatz von rFVIIa in Einzelfällen [25,59,72,95] oder Fallserien [1,2,51,65,111] und unterliegt somit einem positiv besetzten Publikations-Bias.

Hinzu kommt als weiterer methodischer Mangel, dass bisher weder die Wirksamkeit noch die Sicherheit von rFVIIa in der Therapie von Blutungen nach kardiochirurgischen Eingriffen durch große randomisierte, plazebokontrollierte Studien systematisch untersucht worden sind. Bisher liegen lediglich drei kontrollierte Studien aus der Kardiochirurgie vor [29,69,115]. Von Diprose et al. [29] wurde rFVIIa in einer Pilotstudie prophylaktisch - in einschränkend geringer Fallzahl - aber wirksam in der Reduktion des Transfusionsbedarfs eingesetzt. Die Arbeitsgruppe um Karkouti [69] konnte in ihrer retrospektiven Untersuchung Blutverlust und Transfusionsbedarf durch die Gabe von rFVIIa signifikant senken.

Nach einer Datenbankrecherche über 10 Jahre konstatierte Herbertson [62] ein postoperatives Blutungsrisiko kardiochirurgischer Patienten von 10-20% - trotz des Einsatzes evaluierter pharmakologischer [28,83,102,114], mechanischer [28,52] und chirurgischer Strategien [52] zum Einsparen allogener Blutprodukte. Diese Patienten könnten perspektivisch vom Einsatz des rFVIIa profitieren [62].

Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Aus der vorliegenden Datenlage und nur drei retro- bzw. prospektiv kontrollierten Studien zur Sicherheit und Effektivität der Anwendung von rFVIIa in der Herzchirurgie [29,69,115] ergab sich die Fragestellung für die vorliegende Arbeit:

Besitzt rFVIIa das hämostatische Potential, schwere und therapierefraktäre Blutungen nach kardiochirurgischen Operationen zu stoppen?

Es wird eine retrospektiv-kontrollierte Analyse vorgestellt, die den Einsatz von rFVIIa bei Patienten mit therapierefraktären Blutungen nach kardiochirurgischen Eingriffen an der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, untersucht.

Die Behandlung der Patienten erfolgte standardisiert nach einem interdisziplinären Therapiealgorithmus, welcher sowohl die konventionelle medikamentös-hämostatische Therapie als auch die Re-Thorakotomie, als chirurgische Therapie zur Erreichung der Blutstillung einschloss. rFVIIa wurde in diesem Therapiealgorithmus als Ultima Ratio nach Versagen aller medikamentösen und ggf. auch chirurgischer Maßnahmen eingesetzt.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und zur Detektion potentieller Nebenwirkungen der Therapie mit rFVIIa wurden die Patienten der Studiengruppe mit einer historischen Kontrollgruppe von Patienten verglichen (sogenannte Matched-pair-Technik), die in einem Zeitraum vor der Einführung von rFVIIa in unsere Klinik nach dem damaligen konventionellen Therapieregime, d.h. medikamentös-hämostatisch und chirurgisch behandelt worden waren.

Die hämostatische Effektivität des rFVIIa wurde über die klinischen Kriterien des postoperativen Blutverlustes und des erforderlichen Transfusionsbedarfes an Blut und Blutbestandteilen sowie über die Gerinnungsprofile beurteilt. Zur Untersuchung der Sicherheit des rFVIIa wurde das Auftreten thromboembolischer Ereignisse als Nebenwirkung ausgewertet.