

2 Patienten, Material und Methodik

2.1 Patienten und Patientendaten

Die Auswertungen erfolgten an 24 Patienten der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, die rFVIIa zur Therapie einer refraktären Blutung nach einer herzchirurgischen Operation (Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie, Direktor: Prof. Dr. W.F. Konertz) im Zeitraum von 2000 bis 2003 erhalten hatten. Alle Patienten wurden postoperativ auf der anästhesiologischen Intensivstation 103i des Campus Charité Mitte behandelt.

Nach der Genehmigung durch die Ethikkommission wurden alle Patientendaten aus den Krankenakten gesammelt und nach Pseudonymisierung einer Datenbank zugeführt.

Zur Beurteilung der Effektivität von rFVIIa auf postoperative Blutungen und anwendungsbezogene Nebenwirkungen wurden die mit rFVIIa behandelten Patienten in einer Studiengruppe zusammengefasst und mit einer historischen Kontrollgruppe kardiochirurgischer Patienten verglichen, die postoperativ eine vergleichbar schwere Blutung aufwiesen, aber nicht mit rFVIIa therapiert wurden.

Erhoben wurden Alter und Geschlecht der Patienten, anamnestische Angaben zu bereits erfolgten kardiochirurgischen Operationen und die klinische Erkrankungsschwere bei Aufnahme auf die Intensivstation mit dem APACHE II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score) [77].

War eine Herzklappenoperation aufgrund einer auf Antibiotikatherapie refraktären oder akuten Endokarditis notwendig, wurde dies separat in den Studienunterlagen dokumentiert. Im Falle eines septischen Krankheitsverlaufes [96] erfolgte die Eruierung der Ursache (z.B. akute oder chronische Endokarditis) und die Erfassung des Ausmaßes des Organversagens.

An gerinnungsrelevanten Begleit- oder Vorerkrankungen wurden das Vorliegen einer Leber- bzw. Niereninsuffizienz sowie anamnestische und

medikamentös-induzierte Gerinnungsstörungen anhand der klinischen Angaben dokumentiert.

Eine vor Einschluss in die Untersuchung bestehende Niereninsuffizienz wurde angenommen, wenn diese als anamnestische Diagnose bekannt war, ein Serumkreatininwert von $\geq 2,0$ mg/dl vorlag, bzw. die Patienten mit einem intermittierenden oder kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt wurden.

Das Vorliegen einer Lebererkrankung erfolgte aus den Daten der Patientenakte, insofern eine solche anamnestisch bekannt war, bzw. ein Bilirubin > 2 mg/dl vorlag. Die ätiologische Einordnung (z.B. virale Genese) und ggf. die Einteilung des Schweregrades einer vorliegenden Leberzirrhose wurde nach den Child-Pugh-Kriterien dokumentiert.

Anamnestisch bekannte Koagulopathien und die Einnahme gerinnungsbeeinflussender Medikamente, wie Thrombozytenfunktionshemmer, wurden ebenso erfasst wie deren Einnahmedauer bis zur Operation. Auch das Vorliegen einer Heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT II) wurde in die Datenbank aufgenommen.

Die genaue Art der kardiochirurgischen Operation, die die Anzahl der Koronarbypässe, die Verwendung der Arteria mammaria, den Herzklappenersatz bzw. Klappenrekonstruktionen und auch die Kombination von Herzklappenersatz und aortokoronarer Bypassoperation (ACVB) sowie die Implantation mechanischer Herzassistensysteme beinhalteten, wurde dem kardiochirurgischen Operationsprotokoll entnommen.

Die zeitliche Dringlichkeit der Operation wurde als planbare Operation (Elektivoperation) oder als schnellstmöglich durchzuführende Operation (Notfalloperation) deklariert.

Weiterhin erfolgte die Erfassung der Zeitdauer der extrakorporalen Zirkulation, d.h. die Zeit vom Beginn der Herz-Lungen-Maschine bis zu ihrem Stillstand sowie die Dokumentation der Ischämiezeit des Herzens, die dem Ruhen der elektrischen und mechanischen Aktivität entspricht und durch das transektionale Abklemmen der Aorta und die intermittierende, antegrade Infusion von kardioplegischer Lösung gekennzeichnet ist.

2.1.1 Studiengruppe

Die Studiengruppe (rFVIIa-Gruppe) umfasste primär 26 Patienten, die in der Zeit von Juni 2000 bis zum März 2003 wegen Blutungskomplikationen nach kardiochirurgischen Operationen nach einem interdisziplinär erstellten Algorithmus (Kapitel 2.2.1, Abbildung 1) und als letzte therapeutische Option zur Blutstillung mit rFVIIa behandelt wurden.

Alle Patienten, die in diesem Zeitraum die Behandlungskriterien für rFVIIa erfüllten, wurden nach Zustimmung der Ethikkommission der Charité, Campus Mitte, zu dieser retrospektiven Datenanalyse in die Datenerhebung eingeschlossen.

Zwei Patienten verstarben innerhalb des zweiten Beobachtungszeitraumes, d.h. innerhalb von 24 Stunden nach der Therapie mit rFVIIa, und wurden von der statistischen Endanalyse ausgeschlossen, so dass die Daten von insgesamt 24 Patienten in die Analyse gingen. Um zu überprüfen, ob der Ausschluss der beiden früh verstorbenen Patienten einen Einfluss auf die Ergebnisse der in der Studie verbliebenen Patienten hatte, wurde auch die gesamte Studiengruppe von 26 Patienten statistisch ausgewertet; diese Patienten wurden jedoch nicht in die Matched-pair-Analyse einbezogen.

Bei dem verstorbenen ersten Patienten handelte es sich um einen 83jährigen Mann, der bereits präoperativ wegen einer dekompensierten Aortenstenose im kardiogenen Schock war und unmittelbar präoperativ reanimiert werden musste. Der Abgang von der Herz-Lungenmaschine war nur mit hohen Katecholamindosen möglich. Postoperative Blutverluste von mehr als 200 ml in der Stunde hielten trotz Substitution von Blutprodukten, medikamentös-hämostatischer Therapie und operativer Revision gemäss dem vorgestellten Therapiealgorithmus an. Als letzte therapeutische Option wurde einmalig rFVIIa in einer Dosierung von 68 µg/kgKG gegeben. Der Patient verstarb trotz rückläufiger Drainageverluste drei Stunden später im therapierefraktären kardiogenen Schock.

Der zweite Patient war ein 68jähriger Mann mit Mitralklappenendokarditis und bereits präoperativ bestehendem septischen Schock mit Multiorganversagen (Nieren- und Leberversagen, katecholaminpflichtiger kardiogener Schock, respiratorische Insuffizienz mit einer notwendigen inspiratorischen

Sauerstoffkonzentration von 100%). Nach dem operativen Mitralklappenersatz zeigte der Patient stündliche Blutverluste von 250 ml trotz hoch dosierter Gabe von Blut und Blutprodukten. Wie beim erstgenannten Patienten wurde rFVIIa nach dem einheitlichen Therapiealgorithmus als letzte therapeutische Möglichkeit zur Blutstillung eingesetzt. Insgesamt wurden drei Einzeldosen in einer Gesamtdosis von 211 µg/kgKG appliziert. Trotzdem konnte die hämodynamische Situation nicht stabilisiert werden, und der Patient verstarb acht Stunden später im septischen Multiorganversagen. Die Angehörigen beider Patienten lehnten eine Obduktion ab.

Die 24 Patienten, die die Therapieindikationen (Abbildung 1) erfüllten, waren drei Frauen und 21 Männer.

2.1.2 Kontrollgruppe

Es wurde eine historische Kontrollgruppe aus der Zeit von 1998 bis 2002 von 24 kardiochirurgisch behandelten Patienten gebildet, die postoperativ schwere Blutungen aufwiesen und nach dem gleichen Therapiealgorithmus (Abbildung 1) wie die Studiengruppe, jedoch ohne rFVIIa-Gabe, behandelt wurden.

Diese Kontrollgruppe wurde aus einer Zeit rekrutiert, in der rFVIIa noch nicht als Therapieoption kardiochirurgischer Nachblutungen in die Klinik eingeführt war.

2.1.3 Beobachtungszeiträume

Zum Vergleich der Blutverluste und Transfusionen wurden Beobachtungszeiträume vor und nach der Substitution von rFVIIa bestimmt.

Der Medianwert der zeitlichen Distanz von der Aufnahme auf die Intensivstation bis zur Applikation der Erstdosis rFVIIa bei 24 Patienten der Studiengruppe wurde als Referenzwert für die Beobachtungszeiträume beider Gruppen verwendet; dabei betrug der Median in der Studiengruppe 14 Stunden, die 25%-75%-Perzentilen betragen 11 - 24 Stunden.

In der Studiengruppe wurden zwei Zeiträume beobachtet: 14 Stunden vor der Gabe des Initialbolus von rFVIIa (Beobachtungszeitraum 1) und die 24 Stunden nach der Gabe von rFVIIa (Beobachtungszeitraum 2).

In der Kontrollgruppe umfasste der Beobachtungszeitraum 1 die ersten 14 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation, der Beobachtungszeitraum 2 bezog sich auf die darauf folgenden 24 Stunden (einschließlich der 38. Stunde nach Aufnahme).

Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum 2 nicht vollständig erfasst werden konnte, wurden wegen unvollständiger Daten von der statistischen Auswertung ausgeschlossen (n=2).

2.1.4 Matching-Kriterien

Unter der Zielsetzung der besseren Vergleichbarkeit von Studiengruppe und Kontrollgruppe, wurde jedem Patienten aus der Studiengruppe ein Patient aus dem historischen Kollektiv der Kontrollgruppe zugewiesen.

Das Ausmaß der chirurgischen Behandlung und der postoperativen Blutung wurden anhand der folgenden drei Kriterien beschrieben, mit denen die Kontrollpatienten den Studienpatienten zugeordnet („gematched“) wurden:

- (1) Das Ausmaß des Blutverlustes innerhalb der ersten 14 Stunden (größer oder kleiner als 1000 ml).
- (2) Die Art der Operationen, festgelegt als kombinierte Verfahren (z.B. aortokoronarer Bypass mit zusätzlichem Herzklappenersatz, oder Doppel-Klappenersatz) oder singuläre Verfahren (nur aortokoronare Bypassoperation (ACVB) oder Klappenersatz oder Aneurysmektomie).
- (3) Die Verwendung von rekombinantem Hirudin zur Antikoagulation während der Operation [23].

Mit diesen drei Kriterien wurden den 24 Patienten der Studiengruppe 24 historische Kontrollpatienten zugeordnet, so dass neben der Einzelgruppenanalyse 24 Patientenpaare statistisch ausgewertet wurden.

Zusätzlich wurde die Verteilung von Faktoren zwischen den Gruppen analysiert, von denen ein Einfluss auf postoperative Blutungen angenommen wird:

- Alter und Geschlecht [18,100,120,]
- Sepsis durch Klappenendokarditis [19]
- Leberinsuffizienz mit eingeschränkter Synthese von Gerinnungsfaktoren [68]
- Dauermedikation mit Thrombozytenfunktionshemmern [34,142]
- Implantationen von Herzassistenzsystemen [43,110]
- Dringlichkeit zur Operation: Not-Operation oder elektiver Eingriff [107]
- erforderliche Re-Operation [107].

2.2 Methodik

2.2.1 Behandlungsalgorithmus

Das therapeutische Vorgehen in der Studiengruppe und der Kontrollgruppe war gleich. Der Unterschied bestand entsprechend der Fragestellung ausschließlich in der zusätzlichen Gabe von rFVIIa, die nur an Patienten der Studiengruppe als Ultima Ratio erfolgte. Der angewendete Therapiealgorithmus (Abbildung 1) wurde in Zusammenarbeit von Intensivmedizinern der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Kardiochirurgen und dem hämostaseologischen Dienst erstellt und bei jedem Patienten erneut diskutiert.

Therapieziele waren die Blutstillung, eine normale plasmatische Gerinnung (Quick, aPTT, Fibrinogen, Antithrombin) und normale Thrombozytenzahlen .

Die konventionelle hämostatische Therapie bestand neben der adäquaten Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Plasmakonzentraten (FFP) und Thrombozytenkonzentraten auch in der Substitution von Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB), Gerinnungsfaktor XIII-, Fibrinogen- und Antithrombin-Konzentraten sowie Aprotinin (Trasylo[®]) und Desmopressin (DDAVP, Minirin[®]). Die Transfusion von Blutprodukten (Ziel-Hämatokritwert: 24-30%) und die Substitutionen von Gerinnungsfaktorenpräparaten erfolgten durch den

behandelnden Arzt und wurden bestimmt durch das Volumen des Blutverlustes, das aktuelle Blutbild und Gerinnungsprofil und ggf. die Serumkonzentration einzelner Gerinnungsfaktoren.

Die antifibrinolytische Therapie mit dem Serin-Proteasen-Inhibitor Aprotinin (Trasylol®) gilt als effektives Standardverfahren [81,83,114] zur Verminderung des perioperativen Blutverlustes und des damit verbundenen Transfusionsbedarfes [134] und ist seit 1999 in Deutschland zugelassen. Die intraoperative prophylaktische Anwendung erfolgte regelhaft und wurde bei Anzeichen erhöhter Blutungsneigung oder hyperfibrinolytischer Hämostasestörung postoperativ fortgeführt. Bis zum Jahre 2002 erfolgte die Aprotiningabe niedrig dosiert mit einem Initialbolus von 500.000 Kallikrein-Inhibitor-Einheiten (KIU), gefolgt von der kontinuierlichen Infusion von 100.000 KIU pro Stunde. Dieses Niedrig-Dosis-Regime wurde ab 2002 durch ein höher dosiertes Regime ersetzt, welches einen Initialbolus von 2 Millionen KIU und eine kontinuierliche Infusion von 500.000 KIU pro Stunde vorschrieb [81,102,114].

Desmopressin (DDAVP, 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin, Minirin®), das synthetische Analogon des Hypophysenhinterlappenhormons Vasopressin, wurde bei klinischen Anzeichen einer Thrombozytenfunktionsstörung eingesetzt und in einer Dosierung von 0,3 µg/kgKG alle 12 Stunden, über maximal 48 Stunden intravenös gegeben [83].

Im Falle einer anhaltenden Blutung trotz normaler Gerinnungswerte und adäquater Substitutionstherapie wurde im Konsens und einem internen Protokoll der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie folgend, die Indikation zur Re-Thorakotomie mit mediastinaler und pleuraler Exploration gestellt.

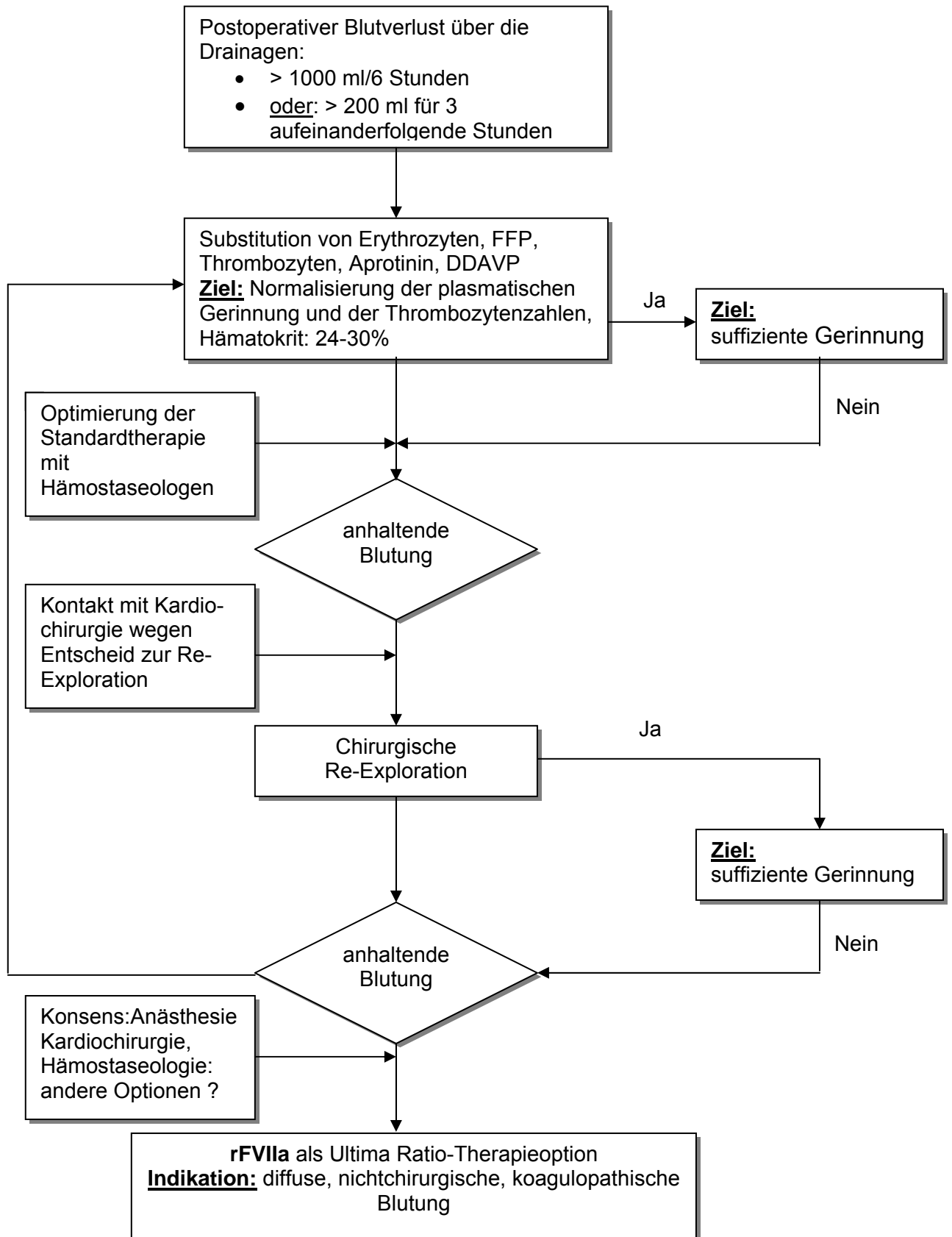
Nach diesem Protokoll erfolgte die chirurgische Intervention, sobald der Blutverlust 1000 ml innerhalb der ersten sechs postoperativen Stunden überstieg oder höher als 200 ml pro Stunde über 3 Stunden war.

Wenn der intraoperative Befund das Vorliegen diffuser Blutungen aus Pleurahöhle oder Mediastinum ergab und eine chirurgische Blutstillung nicht in Betracht kam, wurden die begonnene medikamentöse-hämostatische Therapie und die Substitutionstherapie fortgesetzt.

In dem Fall, dass medikamentöse und chirurgische Blutstillung versagten, trafen Anästhesisten, Kardiochirurgen und der hämostaseologische Konsiliarius gemeinsam die Entscheidung zur Gabe von rFVIIa, als letzte therapeutische Option bei den Patienten der Studiengruppe. Die konventionelle Transfusions- und Substitutionstherapie wurde dabei wie in der Kontrollgruppe fortgeführt.

Zur Blutstillung oder Prävention einer Blutung wurde kein Fibrinkleber eingesetzt.

Abbildung 1: Therapiealgorithmus zur Behandlung postoperativer Blutungen



2.2.2 Blut und Blutbestandteile

Die Dokumentation des postoperativen Transfusionsregimes umfaßte die Transfusionseinheiten an Erythrozyten, Frischplasma und Thrombozyten, die Substitution von Gerinnungsfaktorenkonzentraten aus Prothrombinkomplex, Faktor XIII und Fibrinogen sowie die Applikation von Antithrombin-Konzentrat. Zusätzlich wurden die postoperativen Gaben von Aprotinin und Desmopressin (DDAVP) ermittelt.

Gefrorenes Frischplasma, Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate wurden von der klinikinternen Blutbank bereitgestellt und nach den Leitlinien der Bundesärztekammer [15] gelagert, angewendet und die Transfusion gemäß §14 des Transfusionsgesetzes dokumentiert. Die Transfusionen erfolgten über Transfusions-Standardfilter der Porengröße 170-230 µm, DIN 58360.

Erythrozytenkonzentrat

Erythrozyten wurden als leukozytendepletierte (d.h. weniger als 1×10^6 Leukozyten pro Transfusionseinheit) Konzentrate in Additivlösung und mit den gebräuchlichen Stabilisatoren versetzt, verwendet. Eine Transfusionseinheit Erythrozyten (EK) enthält durchschnittlich 200-350 ml Volumen mit einem Hämatokrit von 50-70% [15]. Durch die Transfusion einer Einheit wird bei einem durchschnittlichen Erwachsenen mit normalem Erythrozytenumsatz der Hämatokritwert um ca. 3-4% erhöht [15].

Therapieziel war die Anhebung des postoperativen Hämatokrits auf 24-30%.

Thrombozytenkonzentrat

Ein Thrombozytapheresekonzentrat (TZK) enthält durchschnittlich $240-360 \times 10^9$ Thrombozyten, die in 200-300 ml Plasma oder einer additiven Lösung mit einem Rest-Plasmagehalt von 30-40 % suspendiert sind. Der Leukozytengehalt liegt unterhalb von 1×10^6 und der Erythrozytengehalt unterhalb von 3×10^9 [15].

Eine therapeutische Einheit für Erwachsene bewirkt einen durchschnittlichen Thrombozytenanstieg um 30.000/µl [15]. Transfusionsindikationen waren Thrombozytopenien und medikamentös oder durch die Extrakorporale Zirkulation induzierte Thrombozytopathien.

Therapieziel war die Anhebung der Thrombozytenzahlen in den Bereich > 100/nl.

Gerinnungsaktives, gefrorenes Frischplasma

Eine Transfusionseinheit gefrorenen Frischplasmas (GFP), auch fresh frozen plasma (FFP), als Pool-Plasma oder als Plasma eines Einzelspenders gewonnen, enthält 200-250 ml Blutplasma mit Stabilisatorlösung. Pro Milliliter enthält gefrorenes Frischplasma im Mittel je eine Einheit an allen Proenzymen des Gerinnungs- und Fibrinolyse-Systems sowie deren Inhibitoren. Die gerinnungsaktive Qualität von Frischplasma unterliegt Schwankungen u.a. durch die interindividuellen Ausgangswerte der Spender (0,6-1,4 Einheiten pro Milliliter). Ein ml Frischplasma pro kg Körpergewicht erhöht die prokoagulatorischen und profibrinolytischen Faktoren um ca. 1-2 % [15].

GFP eignet sich zur globalen Substitution aller Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren und wurde bei Verlust von Gerinnungsfaktoren transfundiert.

Therapieziel war die Normalisierung der plasmatischen Gerinnung wie in Abbildung 1 beschrieben.

Die Gerinnungspräparate Prothrombinkomplex-, Fibrinogen- und Faktor XIII-Konzentrat sowie Antithrombin wurden nach den Herstellerangaben appliziert und die Transfusionen gemäß §14 des Transfusionsgesetzes patienten- und produktbezogen dokumentiert.

Prothrombinkomplex-Konzentrat

PPSB (**P**rothrombin (Faktor II), **P**rokonvertin (Faktor VII), **S**tuart-Power-Faktor (Faktor X) und antihämophiler Faktor **B** (Faktor IX)).

Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB-Konzentrat) enthält die Proenzyme des Prothrombinkomplexes (II, VII, IX, X), sowie das inhibitorische Protein C, seinen Kofaktor Protein S und das Regulatorprotein Z [15]. Dieses Konzentrat aus Vitamin-K-abhängigen Proteinen wird aus Kryopräzipitatüberständen großer Plasmapools gewonnen [118]. Wegen geringer Restmengen aktivierter Gerinnungsfaktoren ist dem Konzentrat Heparin oder Heparin mit Antithrombin zugesetzt. Die Präparate sind nur auf den Gehalt an Faktor IX standardisiert und

wurden in Packungsgrößen von 500 und 1000 IE verwendet. Der Gehalt an den anderen Faktoren unterliegt einer großen Schwankungsbreite.

Als Richtwert steigert eine Einheit PPSB pro kg Körpergewicht die Aktivität der Faktoren VII und IX um 0,5-1% und die der Faktoren II und X um 1-2% [15].

Transfusionsindikation war der selektive Ersatz fehlender Einzelfaktoren.

Fibrinogen-Konzentrat

Fibrinogen-Konzentrat (Faktor I, Haemocomplettan HS[®]), aus gepooltem Plasma gewonnen, enthält 1 bzw. 2 g Humanfibrinogen mit einer Gerinnbarkeit größer 80% und Humanalbumin als Stabilisator. Als Substrat der plasmatischen Gerinnung wird Fibrinogen unter Thrombinwirkung zu Fibrin umgewandelt, das an den Wundflächen präzipitiert [15,64]. Unter den Bedingungen eines erhöhten Umsatzes bei schweren Blutungen wird ein Plasma-Fibrinogenspiegel größer als 1-1,5 g/l therapeutisch angestrebt.

Die zu substituierende Fibrinogendosis wird aus dem erwünschten Plasmaanstieg (g/l) multipliziert mit dem Plasmavolumen (ca. 40 ml/kgKG) orientierend errechnet [15].

Faktor XIII-Konzentrat

Das verwendete Faktor XIII-Konzentrat (Fibrogammin HS 250/ 1250[®]) enthält den fibrinstabilisierenden Faktor XIII, bestehend aus den Untereinheiten XIII A (Träger der Aktivität) und XIII B (Trägerprotein), sowie Humanalbumin und Glukose als Stabilisatoren [15,118]. Faktor XIII bindet an Fibrinogen und v.a. an Fibrin und wird durch Thrombin aktiviert. Der aktivierte FXIIIa katalysiert die kovalente Vernetzung der Fibrinpolymere untereinander [15,64].

Dosierungen von 1 Einheit pro kg Körpergewicht erhöhen die Plasmaaktivität von FXIII um 1-2% [15].

Antithrombin-Konzentrat

Humane Antithrombin-Konzentrate (AT III 500/ 1000[®], Kybernin HS 500/ 1000[®]) werden aus Blutplasma-Pools gewonnen und können Humanalbumin als Stabilisator und geringe Mengen Heparin enthalten. Antithrombin inaktiviert freies Thrombin und die Faktoren IIa und Xa und in geringerem Maße die Faktoren VIIa,

IXa, Xa, XIa, XIIa und Plasmin unter Bildung irreversibler Komplexe. Die inhibierende Wirkung auf Thrombin und FXa wird durch Heparin um das Vielfache beschleunigt [15]. Eine Einheit Antithrombin pro kg Körpergewicht erhöht die Plasmaaktivität um 1% [118].

2.2.3 Rekombinanter Gerinnungsfaktor VIIa als Medikament

Rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VII wird gentechnologisch unter Verwendung von Babyhamster-Nierenzellen hergestellt. Durch hydrolytische Spaltung innerhalb der Peptidkette erfolgt die Aktivierung. rFVIIa wird durch mehrere Chromatographieschritte gereinigt, virusinaktiviert, portioniert und lyophilisiert [7,50]. Das rFVIIa-Konzentrat enthält keine weiteren Gerinnungsfaktoren, und die eingesetzten Wirkstoffe haben keine pharmakologische Wirksamkeit [Fachinformation, Novo Nordisk[®], Stand: Januar 2004].

Gentechnisch hergestellter (rekombinanter) aktivierter Gerinnungsfaktor VII (rFVIIa; NovoSeven[®], eptacog alfa (aktiviert), Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dänemark) wurde entsprechend den Herstellerangaben aufgelöst und als intravenöser Bolus appliziert.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 0,6 mg eptacog alfa (aktiviert). Es liegen Packungsgrößen von 1,2 mg (60 kIE), 2,4 mg (120 kIE) und 4,8 mg (240 kIE) vor. 1 KIE entspricht 1000 Internationalen Einheiten [Fachinformation, Novo Nordisk[®], Stand: Januar 2004].

Gemäß § 14 des Transfusionsgesetzes erfolgte für den rFVIIa die patienten- und produktbezogene Chargendokumentation.

Die Dosierung des rFVIIa in der Studiengruppe legten der behandelnde Anästhesist und der Hämostaseologe in Abhängigkeit vom Blutungsausmaß zwischen 60-80 µg pro kg Körpergewicht fest.

Die Wirksamkeit von rFVIIa wurde über den Rückgang des Blutverlustes auf unter 100 ml pro Stunde und den entsprechenden Rückgang des Verbrauchs von Blut und Blutprodukten gemessen. Das Vorhandensein beider Kriterien erfüllte den Bestand der erfolgreichen Anwendung (Responder).

Wenn der Initialbolus keinen therapeutischen Effekt zeigte, d.h. es zu keinem Rückgang des Blutverlustes auf unter 100 ml pro Stunde kam und somit keine Reduktion des Transfusionbedarfs bewirkte, wurde ein zweiter oder gegebenenfalls ein dritter Bolus entsprechend der klinischen Situation während des Behandlungszeitraumes appliziert.

In dem Falle, dass der Blutverlust 100 ml pro Stunde nach der rFVII-Gabe in der Studiengruppe, bzw. nach konventioneller Therapie in der Kontrollgruppe überstieg und eine weitere chirurgische Intervention zur Blutstillung notwendig wurde, galt die Therapie mit rFVIIa, bzw. die konventionelle Therapie in der Kontrollgruppe als nicht erfolgreich (Non-Responder).

2.2.4 Drainageverlust

Mit dem Operationsende erfolgte die stündliche Dokumentation des Blutverlustes. Dabei wurde das Blutvolumen in den retrosternalen, mediastinalen und pleuralen Drainagen vom Zeitpunkt ihrer Einlage an gemessen.

Andere, erschwert bzw. ungenau zu messende Blutverluste über Nähte, in Tücher, Tupfer oder Unterlagen wurden nicht einbezogen. Der Blutverlust während der Re-Operationen und dessen intraoperativer, adäquater Ersatz durch Blut und Blutprodukte wurde in die Auswertung nicht einbezogen.

2.3 Erfassung thromboembolischer Nebenwirkungen

Das Auftreten arterieller thrombotischer Ereignisse, wie z.B. Myokard- oder Darminfarkte oder Ischämien und zerebrovaskulärer Störungen sowie venöser thrombotischer Ereignisse, wie z.B. Thrombophlebitiden, tiefe Venenthrombosen und damit verbundener Lungenembolien wurde untersucht.

Zur Erfassung eventueller thromboembolischer Nebenwirkungen unter der Therapie mit rFVIIa wurden innerhalb von 24 Stunden nach der Substitution die Patienten dreimal täglich ärztlich untersucht und zweimal täglich myokardiale Ischämie marker (Kreatinkinase, CK; das myokardiale Isoenzym der Kreatinkinase, CK-MB und Troponin I) bestimmt. Zusätzlich wurde mindestens 2stündlich der Serumlaktatwert gemessen.

Lag bei einem Patienten ein klinischer oder laboranalytischer Verdacht auf ein thromboembolisches Geschehen vor, erfolgten weitere Untersuchungen wie die transösophageale Echokardiografie, Computertomografie und die farbkodierte Ultraschall-Doppler-Untersuchung zur Sicherung der Diagnose.

Das klinische Vorgehen zur Detektion thromboembolischer Nebenwirkungen war in der Kontrollgruppe identisch.

Verstorbene Patienten beider Gruppen wurden autopsiert, sofern die Angehörigen ihr Einverständnis erteilt hatten.

2.4 Liegedauer und Mortalität

In die Datenbank aufgenommen wurden neben der Intensivstations- und Krankenhausverweildauer, die postoperative Sterberate nach einem Monat und nach sechs Monaten. Die Sterberate nach sechs Monaten wurde durch die telefonische Befragung ermittelt.

2.5 Laborwerte

Zur Charakterisierung des Gerinnungsstatus wurden die folgenden Parameter bestimmt:

- INR, international normalized ratio of prothrombin time
Normbereich: 1,0-2,3
- aPTT, aktivierte partielle Thromboplastinzeit
Normbereich: 28-42 Sekunden
- Fibrinogenkonzentration: Normbereich: 150-450 mg/dl
- Thrombozytenzahl: Normbereich: 150-450/nl
- Antithrombin-Konzentration: Normbereich: 70-100%.

In den Ergebnissen werden dargestellt: der letzte Wert vor und der erste Wert nach der rFVIIa-Gabe und in der Kontrollgruppe die Werte am Ende des ersten und des zweiten Beobachtungszeitraumes.

Alle Laboranalysen führte das Institut für Laboratoriumsmedizin und pathologische Biochemie am Campus Charité Mitte nach standardisierten Verfahren durch. Während der Untersuchungszeit gab es keine Umstellung oder Änderung der Labormethoden oder Normbereiche.

2.6 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit einer sogenannten „matched pair“-Analyse, einem Verfahren welches den Patienten der Behandlungsgruppe nach den oben beschriebenen Kriterien in der Schwere der Blutung vergleichbare Patienten aus einem historischen Kontrollkollektiv, welche nicht mit rFVIIa behandelt worden waren, zuordnete. Dabei wurden Unterschiede in der Paaranalyse als signifikant bei $p < 0,05$ bewertet.

Da bei den untersuchten Patienten keine Normalverteilung angenommen werden konnte, wurden nicht-parametrische Tests verwendet.

Der Vergleich der Unterschiede kontinuierlicher Parameter zwischen den Gruppen erfolgte mittels des Mann-Whitney-U-Tests.

Die Verteilung qualitativer Merkmale zwischen den Gruppen wurde mit dem exakten Test nach Fisher analysiert.

Alle Auswertungen und statistischen Tests wurden mit der PC Version 11,0 des „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS/ PC+) durchgeführt. Die Werte sind als Medianwert mit den 25% und 75% Perzentilen angegeben.