

4 Diskussion

4.1 Zur Wirksamkeit der Ultima Ratio-Therapie mit rFVIIa bei therapie-refraktären Nachblutungen in der Kardiochirurgie

In der eigenen Untersuchung kam es nach der Ultima Ratio-Gabe von rFVIIa zur Behandlung therapierefraktärer Blutungen nach kardiochirurgischen Eingriffen zu einem signifikanten Rückgang des Blutverlustes und des Transfusionsbedarfs in der Studiengruppe. Ferner kam es zu einem Rückgang an substituierten Gerinnungsfaktoren (PPSB- und FXIII-Konzentrate) und an Antithrombin-Konzentrat. Es wurde eine Stabilisierung des Gerinnungsstatus, erkennbar an der Abnahme der INR, der aPTT und dem Anstieg der Fibrinogenkonzentration nachgewiesen (Abbildung 3, Tabellen 3a und 4). Nach den festgelegten klinischen Kriterien war die Behandlung mit rFVIIa in 75% der Studienpatienten effektiv.

Aber auch in der Kontrollgruppe, die ohne rFVIIa-Gabe therapiert wurde, war ein signifikanter Rückgang des Blutverlustes und des Transfusionsbedarfes nachzuweisen (Tabelle 9). Ferner war eine Abnahme des Verbrauchs an Antithrombin-Konzentrat, ein Anstieg der Fibrinogenkonzentration und ein Rückgang der Thrombozytenzahlen festzustellen (Tabellen 10 und 11).

In der Analyse von Blutverlust und Transfusionsbedarf zwischen den Gruppen war der Therapieeffekt von rFVIIa in der Studiengruppe der konventionellen hämostatischen Therapie in der Kontrollgruppe nicht überlegen.

Die bisher veröffentlichten Anwendungen von rFVIIa bei kardiochirurgischen Patienten sind überwiegend Berichte über Einzelfälle oder kleine Fallserien. In den veröffentlichten Einzelfällen [25,59,95,127] wird über die erfolgreiche Anwendung von rFVIIa, gemessen am Rückgang der Blutung und/oder des Transfusionsbedarfes, als Ultima Ratio berichtet.

Al Douri et al. [2] behandelten in einer Pilotstudie fünf Patienten mit schweren Blutungen während (n=4) und nach (n=1) kardiochirurgischen Eingriffen mit einer Einzeldosis rFVIIa von 30 µg/kgKG und reduzierten die Blutverluste von im Mittel

4170 ml (670-8000 ml) auf 262,5 ml (220-334 ml) vier Stunden nach rFVIIa-Injektion. Postapov et al. [110] berichteten sogar über den erfolgreichen Einsatz von rFVIIa zur Blutungsstillung bei einem Patienten mit biventrikulärem Assistensystem.

Retrospektive Analysen von Fallserien zur Anwendung von rFVIIa liegen ebenso vor. Die Arbeitsgruppe um Aggarwal [1] reduzierte mit der Ultima Ratio-Gabe von 90 µg/kgKG rFVIIa bei 12 (50%) von 24 kardiochirurgischen Hochrisikopatienten signifikant den Transfusionsbedarf. Ebenso berichteten Halkos et al. [51], dass mit rFVIIa-Dosen von 68-120 µg/kgKG bei neun kardiochirurgischen Patienten mit postoperativer refraktärer Blutung der Blutverlust und der Transfusionsbedarf klinisch wirksam reduziert werden konnten. Hyllner et al. [65] zeigten, dass die intra- bzw. postoperative Gabe von rFVIIa in 18 (75%) von 24 kardiochirurgische Patienten mit therapierefraktären Nachblutungen mit einem Blutungsstopp und bei sechs Patienten mit einem statistisch signifikanten Blutungsrückgang verbunden war. In dieser retrospektiven Auswertung wurden 19 Patienten mit einer Einzeldosis (60 µg/kgKG im Median) und fünf Patienten mit repetitiven Injektionen an rFVIIa (2-5 Boli pro Patient) behandelt.

Die Arbeitsgruppe um Raivio [111] ermittelte in einer retrospektiven Untersuchung bei 13 (81%) von 16 mit rFVIIa (als Ultima Ratio-Therapie und 65 µg/kgKG im Median) behandelten kardiochirurgischen Patienten einen signifikanten Rückgang des Blutverlustes und der Transfusionen von Thrombozyten und Frischplasma. Weitere Fallserien bestätigten die erfolgreiche Anwendung von rFVIIa bei kardiochirurgischen [10, 94, 136] Patienten.

Die dargestellten Arbeiten sind in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der eigenen Intragruppenanalyse, die ebenfalls eine signifikante Reduktion von Blutverlust und Transfusionsbedarf zeigte. Analog zu den Arbeiten von Hyllner et al. [65] und Raivio et al. [111] gelang in der vorgelegten Untersuchung die Blutstillung nicht bei allen Patienten.

Die vorgenannten Studien sind gekennzeichnet durch die retrospektive Auswertung einer Ultima Ratio-Therapie mit rFVIIa. Sie berichten über erfolgreiche Anwendungen von rFVIIa, ohne die Effektivität dieser Therapie, wie in der

vorgelegten Studie, gegen eine konventionelle hämostatische Therapie zu überprüfen.

Wie die eigenen Ergebnisse deutlich machen, ist die Aussagekraft derartiger Anwendungen eingeschränkt und kann ohne eine prospektiv-kontrollierte und randomisierte Untersuchung zu einer falschen Einschätzung der Effektivität von rFVIIa führen.

Bisher wurde die hämostatische Effektivität von rFVIIa bei Blutungen in der Kardiochirurgie in vier kontrollierten Studien untersucht [29,69,115,133].

Karkouti et al. [69] behandelten 51 kardiochirurgische, therapierefraktär blutende Patienten mit rFVIIa-Gaben von 2,4mg ($37 \pm 9 \mu\text{g/kgKG}$) bei leichteren Blutungen ($n=44$) bzw. 4,8 mg ($62 \pm 13 \mu\text{g/kgKG}$) bei schwereren Blutungen ($n=7$). 19 Patienten wurden direkt nach dem Abgang von der Herz-Lungen-Maschine und 32 Patienten auf der Intensivstation behandelt. Eine Zweitdosis war bei 14 Patienten notwendig. Die Kontrollgruppe wurde aus einer kardiochirurgischen Datenbank konventionell-hämostatisch behandelter Patienten rekrutiert. Das paarweise „Matching“ erfolgte mittels eines Propensity Scores, der aus Variablen für das Risiko, innerhalb des ersten postoperativen Tages mehr als 5 Transfusionseinheiten Erythrozyten erhalten zu haben, bestand. In der Therapiegruppe wurden in der Stunde nach rFVIIa-Gabe der Blutverlust im Median um 100 ml (70-285 ml/ 25-75% Perzentile) und der Transfusionsbedarf signifikant reduziert. Die Reduktion der transfundierten Blutprodukte war bis zu 24 Stunden nach der rFVIIa-Gabe nachweisbar. Dieser Effekt war im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht mehr reproduzierbar. Trotz des Propensity Scores waren in der Therapiegruppe Blutverlust und Transfusionsbedarf signifikant höher. Zudem mussten diese Patienten häufiger reexploriert werden und wurden länger auf der Intensivstation und im Krankenhaus behandelt, was den Verdacht nahe legt, dass trotz matched pair-Technik die Patienten der rFVIIa-Gruppe kränker waren. Die Ursache für den signifikanten Anstieg der Inzidenz von Niereninsuffizienz in der rFVIIa-Gruppe blieb spekulativ. Die Autoren betonten schlussfolgernd die Effektivität von rFVIIa zur Blutstillung.

Diprose et al. [29] untersuchten die Effektivität von rFVIIa in einer prospektiv-randomisierten, doppelt verblindeten und plazebokontrollierten Studie an 20 Patienten während komplexer kardiochirurgischer und nicht-

koronarchirurgischer Eingriffe. Nach einem standardisierten hämostatischen Therapieregime und der einmaligen, prophylaktischen rFVIIa-Dosis von 90µg/kgKG (nach dem Abgang von der Herz-Lungen-Maschine) wurden 2 von 9 Patienten der rFVIIa-Gruppe und 8 von 10 Kontrollpatienten transfusionsbedürftig ($p=0,037$). In der Per Protokoll-Analyse wurde durch die Gabe von rFVIIa die Anzahl transfundierter Blutprodukte insgesamt (105 vs. 13), an Erythrozyten (2 vs 0), an Thrombozyten (1 vs. 0) und an Frischplasma (4 vs. 0) signifikant reduziert. Der Blutverlust und das Outcome der Patienten, gemessen an Intensivstations- und Krankenhauszeit, Morbidität und Mortalität, waren im Gruppenvergleich nicht unterschiedlich. In der Intention to treat-Analyse war jedoch der Vorteil der rFVIIa-Therapie nicht mehr nachweisbar. Die Autoren konstatierten die Wirksamkeit von rFVIIa in der prophylaktischen Anwendung, betonten aber den Kritikpunkt der geringen Gruppenstärke, welche auch die divergierenden Resultate der Per Protokoll- und der Intention to treat-Analyse erklärten.

In diesen beiden vorgestellten Studien [29,69] wurde ein Therapieeffekt von rFVIIa über die Normalisierung der INR und den Rückgang des Transfusionsbedarfs nachgewiesen, der mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung übereinstimmt.

Ein Rückgang der Drainageblutverluste nach der rFVIIa-Gabe konnte in der vorliegenden Arbeit verzeichnet und durch die Untersuchung von Karkouti et al. [69] bestätigt werden. Die therapeutische Überlegenheit der rFVIIa-Behandlung über eine konventionell-hämostatische Therapie bzw. Plazebo wurde bisher nur in der Per Protokoll-Analyse von Diprose et al. [29] und in der Untersuchung von Romagnoli et al. [115] nachgewiesen.

In der vorliegenden Studie bestand ein wesentlicher Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen darin, dass der absolute Drainageblutverlust und die Anzahl der verabreichten Transfusionseinheiten in der Studiengruppe z.T. größer als in der Kontrollgruppe waren (Tabellen 13, 14), und das sowohl beim Vergleich des ersten als auch des zweiten Beobachtungszeitraumes.

Es kann deshalb angenommen werden, dass die Patienten der Studiengruppe an schwereren Blutungen litten. Die vergleichsweise größere Anzahl mit Gerinnungsfaktoren behandelter Patienten der Studiengruppe, die niedrigeren

Konzentrationen an Fibrinogen in beiden Behandlungszeiträumen und auch der geringere Bedarf an Thrombozytenkonzentraten in der Kontrollgruppe unterstützen diese Annahme zusätzlich.

In der Untersuchung von Karkouti et al. [69] blieb die ausgeprägtere Blutung und der höhere Transfusionsbedarf in der rFVIIa-Gruppe trotz der Propensity Score-Analyse bestehen. Das Propensity Score-Matching gilt als nicht unumstritten, da systematische Fehler (z.B. „selection bias“) nicht zuverlässig vermieden bzw. korrigiert werden können [121].

Als Ursache der schwereren Blutung der Patienten der rFVIIa-Gruppe könnten eine bereits präoperativ bestehende Leberinsuffizienz [68] und das Vorliegen einer Sepsis [19] bei jeweils fünf Patienten der Studiengruppe im Vergleich zu jeweils einem Kontrollpatienten (Tabelle 19) in Erwägung gezogen werden.

Allerdings wird der Einfluss des präoperativen Risikoprofils durch die Ergebnisse der Studie von Karkouti et al. [69] bekräftigt, die eine signifikante Häufung von Komorbiditäten bei 51 mit rFVIIa behandelten Patienten im Vergleich zur Gesamtpopulation von 2174 kardiochirurgischen Patienten beschrieben und deren Autoren eine direkte Korrelation zwischen präoperativem Risikoprofil und Nachblutung konstatierten. Die Untersuchung von Raivio et al. [111] bestätigte diese Korrelation. Die Autoren errechneten perspektivisch für die mit rFVIIa behandelten kardiochirurgischen Hochrisiko-Patienten ein Mortalitätsrisiko von 19,8%.

Es kann festgestellt werden, dass mit den eigenen vorgegebenen Matching-Kriterien nicht vollständig identische und damit statistisch vergleichbare Paare gebildet werden konnten. Eine Strukturgleichheit der Untersuchungsgruppen ist nur durch eine randomisierte Gruppeneinteilung gegeben [140]. Bei dem Versuch, durch eine Fall-Kontrollzuordnung nach festgelegten Kriterien, die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen zu erhöhen, etablieren sich systematische Fehler und das sogenannte „Confounding“ [140]. Die weiterführende statistische Analyse der Verteilung blutungsrelevanter Faktoren zwischen den Patientenkollektiven musste wegen der geringen Gruppenstärke unterlassen werden. Zusätzlich unterliegt die retrospektive Analyse dem Nachteil der mangelnden Datenqualität durch

Dokumentationsunterschiede [140]. Diese Kritikpunkte limitieren die Aussagekraft der Ergebnisse.

Neben dem Blutverlust und dem Ersatz an Blut- und Blutbestandteilen kommt der Anzahl an therapierefraktären Patienten zur Einschätzung der Wirksamkeit der rFVIIa-Therapie besondere Bedeutung zu.

Während in beiden Gruppen im ersten Beobachtungszeitraum jeweils 11 Patienten wegen therapierefraktärer Blutung unter der konventionellen Therapie re-thorakotomiert werden mussten, waren es im zweiten Beobachtungszeitraum, d.h. nach der rFVIIa-Gabe in der Studiengruppe sechs und in der Kontrollgruppe sieben Patienten. Auch wenn dieses Ergebnis nicht signifikant unterschiedlich ist, kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass bei einer größeren Anzahl an untersuchten Patienten ein signifikanter Unterschied herausgekommen wäre.

Von den sechs Patienten der Studiengruppe, die auch nach der zweiten bzw. dritten Dosis von rFVIIa weiter bluteten, lagen bei zwei Patienten chirurgisch stillbare Blutungen und bei vier Patienten diffuse, chirurgisch nicht stillbare Blutungen vor.

In Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Arbeit kann schlussfolgernd abgeleitet werden, dass:

- 1.● Chirurgisch verursachte, nicht-koagulopathische Blutungen durch rFVIIa und eine konventionelle hämostatische Therapie nicht gestillt werden konnten.

Dieses Ergebnis bestätigten die kardiochirurgischen Arbeitsgruppen um Hyllner [65], Karkouti [69], Raivio [111] und Walsham [136]. In den Empfehlungen einer multidisziplinären „Task Force“ [91] wird die rFVIIa-Gabe bei unkontrollierbaren Blutungen erst nach dem Versagen aller chirurgisch-hämostatischen Maßnahmen angeraten. Andererseits betonen einige Untersucher [69] und die o.g. „Task Force“ [91] die durch rFVIIa verbesserten chirurgischen Bedingungen zur Blutungssuche und ggf. Blutungsstillung. Dagegen ist das Risiko abzuwägen, bestehende koagulopathische Blutungen durch eine Re-Exploration zu verstärken und die Morbidität zu erhöhen [18,100,129].

- 2.● Diffuse, nicht-chirurgische Blutungen können refraktär auf die rFVIIa-Gabe sein.

Von den eigenen vier therapierefraktären Patienten (ohne chirurgische Blutung) hatten zwei ein implantiertes Linksherzassistensystem und zwei litten an einem septischen Schock. Beide stellen mögliche Ursachen einer erhöhten Blutungsneigung [19,128] dar. Aber auch für diese Blutungskomplikationen liegen Fallberichte über die suffiziente Blutstillung mit rFVIIa bei Patienten mit Herzassistenzverfahren [110,136], mit Extrakorporaler Membranoxygenierung [141] und über eine septische Patientin mit Blutungskomplikationen unter der Therapie mit Drotrecogin (Xigris[®], Eli Lilly) vor [99].

- 3.● In dieser Arbeit konnte ein, der konventionellen hämostatischen Behandlung überlegener, Therapieeffekt von rFVIIa nicht nachgewiesen werden.

Eine weitere ursächliche Erklärung hierfür könnte sein, dass rFVIIa erst nach Ausschöpfung aller konventionellen therapeutischen Möglichkeiten, als letzte Option angewendet wurde.

Zur Zeit des Therapiebeginns mit rFVIIa in der eigenen Untersuchung im Jahre 2000 waren nur Einzelfallberichte [2,59] über die positive Wirkung auf die Blutstillung bei kardiochirurgischen Patienten bekannt. Es gab keine Erfahrungen oder Empfehlungen aus kontrollierten Studien zur Wirksamkeit und zur optimalen zeitlichen Anwendung von rFVIIa zur Blutungsstillung kardiochirurgischer Patienten. Daher und aufgrund möglicher unbekannter Nebenwirkungen, vor allem thrombogener Komplikationen an frischen Bypass-Anastomosen und vulnerablen arteriosklerotische Plaques, wurde der Einsatz von rFVIIa überwiegend kritisch bewertet [27] und arteriosklerotische Erkrankungen und anamnestische Thromboembolien galten als Ausschlusskriterien für die Anwendung von rFVIIa [90].

Aus diesem Grund, d.h. wegen der kritischen Wertung und der fehlenden Therapiezulassung, wurde rFVIIa in der vorliegenden Untersuchung erst als Ultima ratio-Option, in einem Median von 14 Stunden post operationem angewendet. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich die meisten Patienten bereits in einem schwer kranken Zustand mit SIRS, Sepsis infolge Endokarditis, Multiorganversagen bzw. im Schock.

Es ergibt sich somit nach dem Vorliegen der Ergebnisse dieser Untersuchung die Frage, ob rFVIIa zu einem früheren Zeitpunkt verabreicht, z.B. nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation bzw. nach Aufnahme auf die Intensivstation eine höhere Effektivität gezeigt hätte.

Diese Schlussfolgerung lässt die Studie von Karkouti et al. [69] zu, die 19 Patienten bereits im Operationssaal nach Abschluss der Herz-Lungen-Maschine und 32 Patienten innerhalb von 2 Stunden nach Sternumverschluss behandelten. Die Autoren empfahlen schlussfolgernd den frühzeitigen Einsatz von rFVIIa. Diprose et al. [29] applizierten rFVIIa prophylaktisch nach der Beendigung der extrakorporalen Zirkulation.

In den Untersuchungen größerer Fallserien ohne Kontrollgruppe erfolgte die rFVIIa-Gabe im Median von 2 Stunden nach Blutungsbeginn [65], in der Untersuchung von Halkos et al. [51] durchschnittlich $10,9 \pm 7,2$ Stunden postoperativ und in der Fallserie von Al Douri et al. [2] viermal intraoperativ und einmal vier Stunden nach der Re-Exploration. Auch die Arbeitsgruppe um McCall [94] war mit dem frühzeitigem, intraoperativen Therapiebeginn bei 49 von 53 kardiologischen Patienten erfolgreich. Die Autoren ermittelten eine direkte Korrelation zwischen dem frühzeitigen Therapiebeginn und dem damit verbundenem geringeren Transfusionsbedarf.

Im Vergleich mit den mittlerweile vorliegenden Daten aus der Literatur erscheint der Therapiebeginn mit rFVIIa in der eigenen Untersuchung verhältnismässig spät, welches die Unterschiede in der Effektivität erklären könnte.

In Ermangelung weiterer Untersuchungen aus der Kardiochirurgie müssen vergleichende Ergebnisse der rFVIIa-Anwendung aus anderen Anwendungsbereichen, z.B. der Hemmkörper-Hämophilie hinzugezogen werden: So berichteten Shapiro et al. [122] in einer prospektiven und randomisierten Studie, dass die präoperative Gabe von rFVIIa bei 97% der Hemmkörper-Hämophiliepatienten eine suffiziente Hämostase initiierte. Levi et al. [84] recherchierten in einer Übersichtsarbeit, dass an insgesamt 92 hämophilen Patienten mit Hemmkörpern der frühe, in diesen Fällen bereits prähospitaler Einsatz von rFVIIa innerhalb von 2-3 Stunden nach Blutungsbeginn eine 90%-ige

Wirksamkeit und einen geringeren Verbrauch an rFVIIa bewirkte. Übereinstimmend damit lag nach Hay et al. [54] die Erfolgsrate der rFVIIa-Primärtherapie bei erworbener Hemmkörper-Hämophilie bei 100%; dagegen bei Blutungen, die erst nach Versagen anderer konventioneller Maßnahmen mit rFVIIa behandelt wurden, bei nur 75%.

Die wirksame Therapie und Prophylaxe von Blutungen mit rFVIIa bei Hämophiliepatienten [54,88,122] und die Erklärung des Wirkungsmechanismus von rFVIIa in supraphysiologischen Konzentrationen [58] führten außerhalb des zugelassenen Indikationsspektrums bei Hämostasestörungen anderer Ursache zu individuellen Heilversuchen mit rFVIIa-Gaben, die in alleiniger Verantwortung des behandelnden Arztes erfolgten. Diese Untersuchungen werden in die weitere Diskussion miteinbezogen.

Für die hypothetische Annahme der höheren Effektivität durch einen früheren Therapiebeginn sprechen auch - außerhalb der Hämophilietherapie - die Ergebnisse von prophylaktischen Anwendungen von rFVIIa. So konnten Friedrich et al. [37] bei Prostatovesiculektomien durch bereits intraoperativ verabreichten rFVIIa signifikant und dosisabhängig den Transfusionsbedarf im Vergleich zu Plazebo senken.

Im Kontrast dazu konnte in einer ebenfalls randomisierten und Plazebo-kontrollierten Studie, die Verabreichung von 20 bzw. 80 µg/kg/KG rFVIIa bereits vor dem Operationsbeginn von Leberteilresektionen - weder den Blutverlust noch die Transfusionen signifikant senken [86]. In der Interpretation dieser unterschiedlichen Ergebnisse erscheint die rFVIIa-Gabe noch vor dem Hautschnitt einer 4-6 Stunden andauernden Operation verfrüht. Aber auch die intraoperativen, 2-stündlich repetierten Gaben von 60 oder 120 µg/kg/KG rFVIIa an 121 Patienten zur Lebertransplantation reduzierten im Vergleich zu Plazebo weder die Transfusionseinheiten an Erythrozyten noch den Blutverlust signifikant, sondern nur die Gesamtzahl transfundierter Patienten [87].

In diesen Untersuchungen erfolgte die Anwendung von rFVIIa prophylaktisch, so dass die Vergleichbarkeit der Kollektive und der Ergebnisse deutlich eingeschränkt ist. Die Reduktion des Blutverlustes in der kardiochirurgischen Prophylaxe-Studie von Diprose et al. [29] lässt allerdings die Hypothese gerechtfertigt erscheinen, dass ein früherer Einsatz von rFVIIa

Blutverlust und Transfusionsbedarf hätte reduzieren können und damit möglicherweise auch die Nebenwirkungen einer Massivtransfusion [31,70].

Diese Hypothese stützten auch Clark et al. [16], die rFVIIa bei Traumapatienten mit perioperativen Massivtransfusionen und fortgeschrittener Koagulopathie als letzte Therapieoption einsetzten, aber die hohe Mortalität dieser Patientengruppe nicht beeinflussen konnten; trotz einer Blutungsreduktion in 60% der Fälle.

Die Optimierung des Therapiezeitpunktes hängt deshalb auch von dem zur Verfügung stehenden Substrat für eine suffiziente Blutgerinnelbildung ab, d.h. der Thrombozytenanzahl, Fibrinogen- und Prothrombinkonzentration und auch der Erythrozytenzahl [126]. Aus in-vitro-Modellen ist bekannt, dass rFVIIa die Geschwindigkeit der Blutgerinnelbildung zwar erhöhte, aber die Festigkeit dieses Gerinnsels von der Thrombozytenzahl [42] und der Fibrinogen-Konzentration abhing [119]. Ebenso verstärkten höhere Prothrombinkonzentrationen, nach PPSB-Gabe, den In-vitro-Effekt von rFVIIa [3].

Die Arbeitsgruppen um Martinowitz und Michaelson mit umfangreichen Erfahrungen zum rFVIIa-Einsatz bei Traumapatienten empfehlen in den Leitlinien der „rFVIIa Task Force“ [91] die Optimierung hämatologischer Parameter wie Fibrinogenspiegel und Thrombozytenzahlen. Vergleichbare Empfehlungen lieferte 2006 eine europäische Expertengruppe in den Empfehlungen zum rFVIIa-Einsatz [131].

In den jüngst veröffentlichten Anwendungen von rFVIIa in der Kardiochirurgie wurden diese Erkenntnisse umgesetzt und rFVIIa protokollkonform und nach der Optimierung hämostatischer Vorbedingungen appliziert [10,29,71,94].

Eigene, vorrangig empirisch ermittelte, hämostatische Voraussetzungen wurden vor der Veröffentlichung o.g. Empfehlungen in den eigenen Therapiealgorithmus (Abbildung 1) aufgenommen. Die praktische klinische Umsetzung im Rahmen eines akuten Blutverlustes mit einer dynamisch verlaufenden Gerinnungsstörung ist sicherlich eine Herausforderung [26,138].

Traumapatienten weisen aufgrund des oft ausgedehnten Blutverlustes, einer oft zusätzlich bestehenden Dilutions-, Verlust- und Verbrauchskoagulopathie komplexe Hämostasestörungen, kombiniert mit Hypothermie und metabolischen

Veränderungen auf [90]. Hämostaseologisch betrachtet, sind diese Patienten besser mit kardiochirurgischen Patienten nach extrakorporaler Zirkulation vergleichbar als Hämophilie-Patienten mit defizitären Einzelfaktoren, bzw. Antikörpern gegen Einzelfaktoren. Für Traumapatienten liegen klinische und durch Studien belegte Erfahrungen zur Hämostaseverbesserung durch Korrektur einer Hypothermie [137] und einer Azidose [4,97] vor. Diese wurden in die Empfehlungen der rFVIIa-Anwendung aufgenommen [91,131] und könnten auf kardiochirurgische Patienten übertragen werden. Die erwiesene Wirksamkeitsminderung von rFVIIa in azidotischem Plasma [97] sollte in die Ursachendiskussion über Therapieversagen einfließen [136].

Deshalb muss das Nicht-Einbeziehen dieser Parameter in die eigene Untersuchung als ein Kritikpunkt betrachtet werden. Andererseits gehören die therapeutische Korrektur einer Azidose und Hypothermie zu den Standardverfahren nach herzchirurgischen Operationen und auf der Intensivstation.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine Ultima Ratio-Therapie eine therapeutische Wirksamkeit von rFVIIa nicht ausschließt. Die Wirksamkeit wird jedoch durch den Therapiebeginn und die Dosis beeinflusst, so dass nur prospektive Studien klären können, ob rFVIIa der Therapie mit Plazebo (Wirksamkeitsnachweis überhaupt) bzw. der konventionellen Therapie überlegen ist und eine frühzeitigere Therapie die Nebenwirkungen und Komplikationen einer Massivtransfusion reduzieren kann.

Hinsichtlich der verabreichten rFVIIa-Dosis bei den hier therapierten Patienten war diese mit 60 µg/kgKG im Vergleich zu den mittlerweile vorliegenden Beobachtungen aus der Kardiochirurgie mit 65 µg/kgKG [111], 85 µg/kgKG [136], 90 µg/kgKG [1,94], 100 µg/kgKG [10] und 68-120 µg/kgKG [51] relativ niedrig. Diese Dosierung wurde aus Unsicherheit aufgrund der zum Zeitpunkt der Anwendung fehlenden Literaturdaten gewählt und empirisch ermittelt. Aus aktuelleren Fallberichten [29], die höhere Dosen erfolgreich anwendeten, könnte hypothetisch abgeleitet werden, dass eine initial höhere Dosis eventuell effektiver in der Bildung eines stabilen Gerinnsels mit Sistieren der Blutung gewesen wäre, welches weitere Gaben von rFVIIa erübrigt hätte.

In der eigenen Untersuchung war die Dosiserhöhung auf 116 µg/kgKG bei 10 Patienten bzw. auf 187 µg/kgKG bei zwei Patienten in insgesamt vier Fällen (40%) wirksam und bei sechs Patienten unwirksam, von denen zwei chirurgisch bedingt bluteten. Wohingegen Karkouti et al. [69] 13 von 44 Patienten, die mit einer Erstdosis von durchschnittlich 37±9 µg/kgKG behandelt wurden, eine Zweitdosis zur Blutungskontrolle applizieren mussten. Wurde eine höhere Erstdosis von durchschnittlich 62±13 µg/kgKG verabreicht, war diese dagegen bei 6 von 7 behandelten Patienten wirksam [69]. Allerdings erfolgte die Applikation der Zweitdosis in einem festgelegten Intervall von 2,5 Stunden und orientierte sich damit an der ermittelten Plasmahalbwertszeit von rFVIIa [57,63].

Gegen die Hypothese der höheren Initialdosis sprechen die Ergebnisse von Romagnoli et al. [115], die mit der minimalen Einzeldosis von 1,2mg rFVIIa (17 µg/kgKG) bei 15 refraktär blutenden kardiochirurgischen Patienten den Blutverlust und den Transfusionsbedarf in einer kontrollierten Studie senken konnten. Die geringe Gruppenstärke und das Fehlen einer Kontrollgruppe schränken die Aussagekraft dieser Arbeit deutlich ein.

Bisher ist die Dosis-Wirkungsbeziehung von rFVIIa ungeklärt und seine Wirkung nicht vorhersagbar. Eine pharmakokinetische Untersuchung ermittelte große interindividuelle Unterschiede im Verteilungsvolumen und in der Clearance-Rate von rFVIIa, beeinflusst durch das Ausmass der Blutung und des Transfusionsregimes [75].

Die Dosierungsfrage kann, in Ermangelung von Referenzen nur hypothetisierend behandelt werden und sollte in prospektiven, Dosis-eskalierenden Studien untersucht werden. Aufgrund der unklaren Dosis-Wirkungsbeziehung sind kontrollierte Dosis-Findungs-Studien schon unter dem Aspekt des ökonomischen Einsatzes von rFVIIa notwendig.

Zur Charakterisierung des Gerinnungsstatus wurden die Parameter: INR, aPTT, Thrombozytenzahl, Fibrinogen- und Antithrombinkonzentration bestimmt. Der Intergruppenvergleich im Beobachtungszeitraum 2 ergab einen Abfall der INR (i.S. einer Normalisierung) und tendenziell der Fibrinogenkonzentration und einen Anstieg der Thrombozytenzahl in der Studiengruppe. Für die

Fibrinogenkonzentration könnte der erhöhte Blutverlust der Studiengruppe ursächlich sein. Bemerkenswert ist das Absinken der INR und aPTT in der Studiengruppe nach rFVIIa und der INR im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es könnte ein Hinweis für die gesteigerte Gerinnungstendenz (Beschleunigung der Endstrecke der Gerinnung, der Thrombinbildung) nach Verabreichung von rFVIIa sein und wurde von vergleichbaren Ergebnissen kontrollierter Studien aus der Traumatologie [53] und Kardiochirurgie [29,69,71,115] bestätigt. Karkouti et al. konnten den korrigierenden Effekt auf die INR bis zu 24 Stunden nach rFVIIa-Gabe nachweisen [69].

Bisher existiert keine evaluierte Methode zum Monitoring der rFVIIa-Therapie, da es keinen spezifischen Kontrollparameter gibt [118,131]. Eine engmaschige Steuerung der rFVIIa-Therapie mittels INR scheint nach Heuer [63] durchführbar, da es bereits wenige Minuten nach rFVIIa-Verabreichung zu einem Anstieg des Quickwertes auf über 100% (bzw. einer Abnahme der INR <1,0) in Abhängigkeit von dem Ausgangswert und der verabreichten Dosis kam und dieser Effekt über mehrere Stunden erhalten blieb. Neben der Prothrombinzeit [36] wurde auch die koagulometrische Faktor VII-Aktivität [36], bzw. die Plasma-Zielkonzentration [118] als Kontrollmethode vorgeschlagen. Bisher konnte eine Korrelation der Faktor VII-Plasmaspiegel mit der klinischen Wirkung nicht nachgewiesen werden [125]. Nach Scharrer ist die Thromboplastinzeit als Kontrollmethode wegen des hohen FVII-Plasmaspiegels nicht verwertbar [118]. Vielversprechend als Therapie-Monitoring ist die Gerinnungsanalyse mit der „point-of-care“ tauglichen Rotationsthrombelastometrie (ROTEM[®], Pentapharm; München, Deutschland) [80] und Tissue Factor als Gerinnungsaktivator im Testansatz [119].

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass derzeit kein geeigneter Laborparameter zur Kontrolle der Effektivität von rFVIIa vorhanden ist. Aus diesem Grund sind klinische Variablen wie Blutverlust und Transfusionsbedarf bei den meisten Patienten als ausreichend zur Therapiekontrolle anzusehen [131], und wurden in den veröffentlichten Studien zur Beurteilung des therapeutischen Effektes vergleichend und allgemein akzeptiert angewendet [29,71,90,91,115].

Nach dem Konzept der „evidence-based medicine“ [48] ist mit dem Vorliegen einer randomisierten Studie (Diprose et al. [29]) der höchste Hierarchiegrad an Therapiewirksamkeit erreicht. Die deutlichen Einschränkungen in der Aussagekraft dieser Studie durch die geringe Gruppenstärke und die prophylaktische Applikation gegenüber einer therapeutischen Gabe wurden erläutert. Zur Bewertung der vorliegenden Studie nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin [49] wurden methodische Schwächen wie fehlende Randomisierung, Gruppenstärke und -inhomogenitäten genannt. Diese methodischen Schwächen sind der retrospektiven Analyseform immanent und können nur durch ein prospektiv-randomisiertes Studiendesign vermieden werden. Vorteile der vorliegenden Untersuchung gegenüber der alleinigen Analyse von Fallserien sind u.a. die Kontrollgruppe, definierte Ein- und Ausschlusskriterien, das Vorliegen eines Therapie- und Entscheidungsalgorithmus und die Nachbeobachtung.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass zu wenig randomisierte und kontrollierte Studien vorliegen, die eine Beurteilung der Wirksamkeit und Anwendbarkeit des Therapieprinzips erlauben [33]. Erst auf der Basis zusätzlicher prospektiv-randomisierter Studien kann eine abschliessende Beurteilung der Effektivität von rFVIIa [140] in der Therapie postoperativer Blutungen in der Herzchirurgie abgeleitet werden.

4.2 Zur Sicherheit und zu möglichen Nebenwirkungen einer rFVIIa-Therapie

Neben der Frage nach der Wirksamkeit von rFVIIa zur Blutstillung nach kardiochirurgischen Eingriffen hatte diese Arbeit als weiteres Ziel, retrospektiv das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere von thromboembolischen Komplikationen nach rFVIIa-Therapie zu untersuchen.

Als Ergebnis wurde gefunden, dass bei keinem der mit rFVIIa behandelten 26 Patienten thromboembolische Komplikationen auftraten, die nach den angegebenen klinischen, radiologischen und labordiagnostischen Kriterien

untersucht wurden. Die Befunde der drei obduzierten Patienten ergaben, dass weder die Koronarbyässe noch die nativen Koronararterien oder andere große Blutgefäße thrombosiert waren.

Diese Ergebnisse schließen aber ein klinisch inapparentes Auftreten thromboembolischer Komplikationen bei Intensivpatienten (z.B. Thrombosen der Mikrostrombahn) nicht sicher aus.

Nach mehr als 170.000 an Hämophiliepatienten mit Hemmkörpern verabreichten rFVIIa-Standarddosen wurden in weniger als 1:11.300 Fällen thromboembolische Ereignisse beschrieben [57]. In einer systematischen Übersicht über die bis 2005 veröffentlichten rFVIIa-Anwendungen bei Nicht-Hämophilen mit Blutungskomplikationen veranschlagten Levi et al. [84] eine Inzidenz von 1,4% für thromboembolische Nebenwirkungen. Unter der rFVIIa-Gabe an gesunde Probanden - mit unbeeinträchtiger Thrombinbildung – konnten keine ernstesten Nebenwirkungen nachgewiesen werden [38].

Einer der Gründe für die postulierte Sicherheit von rFVIIa ist die Hypothese, dass die hämostatische Wirkung durch den lokal exprimierten Gewebefaktor (tissue factor, TF) und die lokale Aktivierung von Thrombozyten auf den Ort der Gefäßverletzung begrenzt bliebe [40,58,64]. Theoretisch ist jedoch nicht auszuschließen, dass durch pathologische lokale (aus rupturierten arteriosklerotischen Plaques) oder systemische (im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie) Freisetzung von TF das thromboembolische Risiko nach rFVIIa-Gabe steigt [24,40,41,67]. Auch kann bei ausgedehnten Gewebsverletzungen der bisher separierte TF so stark exprimiert werden, dass er in das Blut übertritt, bzw. in großen Mengen dem fließenden Blut ausgesetzt wird, wodurch systemische thromboembolische Komplikationen nach rFVIIa auftreten könnten [32,41,90].

Tatsächlich wurden aber weder in der vorliegenden Anwendung an kardialen Risikopatienten noch bei Trauma-Patienten mit stark blutenden Wunden eine übermäßige Häufung thromboembolischer Ereignisse nach rFVIIa beobachtet [73,90,93].

Die Auflistung der „US Food and Drug Administration (FDA)“ aller, über 5,5 Jahre gemeldeten schweren rFVIIa-Nebenwirkungen, ergab 185 thromboembolische Ereignisse; darunter 39 zerebrovaskuläre Komplikationen, 34 Myokard-

infarkte, 26 arterielle und 42 venöse Thrombosen und 32 Lungenembolien [104]. Eine Inzidenzberechnung war in diesem Rahmen nicht möglich. Bei 36 Patienten war das thromboembolische Ereignis die wahrscheinliche Todesursache. Die Autoren vermuteten einen ursächlichen Zusammenhang mit der rFVIIa-Gabe in 75% aller gemeldeten Fälle. Sie konstatierten eine enge zeitliche Beziehung zwischen der rFVIIa-Applikation und dem Auftreten der Nebenwirkung.

In der überwiegenden Anzahl der veröffentlichten Fälle mit ernststen Nebenwirkungen konnte jedoch ein direkter zeitlicher Zusammenhang zwischen dem thromboembolischen Ereignis und der Verabreichung von rFVIIa nicht nachgewiesen werden. So bestanden z.T. prädisponierende Risikofaktoren bei Patienten mit Myokardinfarkt [5,57,84] bzw. traten die Ereignisse sieben bis 14 [123] oder sogar bis zu 18 Tage nach der Gabe von rFVIIa auf [130]. Bei einer Plasmahalbwertszeit des rFVIIa von zwei bis drei Stunden [63] ist eine Kausalität eher unwahrscheinlich [84].

In einer kontrollierten Studie zur prophylaktischen Anwendung von rFVIIa in der Prostatachirurgie (n=36) wurden in der klinischen Nachbeobachtungsphase keine Nebenwirkungen detektiert [37]. Bei 303 Patienten mit akuter intrakranieller Blutung [92] traten unter rFVIIa in 7% thromboembolische Ereignisse im Vergleich zu 2% in der Kontrollgruppe auf ($p=0.12$). Dieser Trend wurde nur in der Subgruppe mit der höchsten rFVIIa-Dosis (160 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$) beobachtet. Dagegenzustellen ist eine um 11% signifikant reduzierte Mortalität durch rFVIIa in dieser Studie. Eine plazebo-kontrollierte Studie an 121 Patienten mit Leberzirrhose und gastrointestinaler Blutung, die repetitive Dosen rFVIIa erhielten, ergab keinen Unterschied in der thromboembolischen Komplikationsrate (2% vs. 4%) [13]. Weitere plazebo-kontrollierte Untersuchungen bestätigten die nicht erhöhte Rate an Thromboembolien [11,86,87].

Die Fragestellung nach der Sicherheit der hämostatischen Therapie ist in der Kardiochirurgie von besonderer Bedeutung. Koronarchirurgische Patienten tragen durch ihre arteriosklerotische Grunderkrankung ein Risiko für Plaquerupturen und Thromboembolien [24] und wurden deswegen von einigen Studien zur Anwendung des rFVIIa primär ausgeschlossen [11,13]. TF ist in hohen Konzentrationen in arteriosklerotischen Plaques und im ischämischen Myokard

präsent und zirkuliert bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Plasma [67]. Aus diesem Grund schlossen auch Diprose et al. [29] Patienten mit koronarchirurgischen Eingriffen aus. Goodnough et al. [46] konstatierten arteriosklerotische Erkrankungen als kontraindiziert für die Gabe von rFVIIa.

Die komplexen hämostatischen Veränderungen, die im Zusammenhang mit der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) auftreten, wurden bereits einleitend dargestellt. Durch die Thrombin-generierende Wirkung von rFVIIa könnte die Aktivierung der plasmatischen und zellulären Komponenten der Hämostase, die nach Dietrich und Spannagl [27] einer DIC vergleichbar ist, ggf. noch verstärkt werden [112]. Während und nach der EKZ wurden hohe Konzentrationen an TF im verletzten Gewebe und systemisch gemessen [32]. Zudem wird dieser von aktivierten Monozyten exprimiert [32,35] und ließ sich hoch konzentriert im Retransfusionsblut aus Perikard- und Pleurahöhle nachweisen [17]. TF, der in arteriosklerotischen Plaques exprimiert wird [67], stellt nach Paparella et al. [106] einen signifikanten Trigger für die Aktivierung des Gerinnungssystems dar und könnte bei Gabe von rFVIIa der Ort der verstärkten Thrombin- und nachfolgend Gerinnselbildung sein.

Weiterhin unterliegt die optimale Antikoagulation zur Verhinderung einer gesteigerten Gerinnungsaktivierung während der EKZ therapeutischen und methodischen Limitierungen [106]. Zusätzlich werden durch die EKZ die Plasmaspiegel physiologischer Inhibitoren wie Antithrombin, Protein C und S reduziert und kann Protein C durch hohe Aprotininkonzentrationen inhibiert werden [24]. Diese Mechanismen, verbunden mit dem erhöhten Risikoprofil der Patienten (thrombophile Prädisposition) könnten die prokoagulatorische Wirkung von rFVIIa potenzieren und thrombogene Nebenwirkungen induzieren.

In den kontrollierten kardiochirurgischen Studien zur rFVIIa-Anwendung detektierten Diprose et al. [29], allerdings unter Ausschluß koronarchirurgischer Patienten, keine Nebenwirkungen. Romagnoli et al. [115] führten jedoch zwei zerebral-ischämische Ereignisse auf prädisponierende Faktoren zurück. Karkouti et al. [69] konnten in ihrer ersten Untersuchung nicht differenzieren, ob die erhöhte Morbidität (Niereninsuffizienz und Liegedauer) der rFVIIa-Gruppe mit dem größeren Blutverlust oder der rFVIIa-Gabe assoziiert war. In einer erweiterten

kontrollierten Studie an 114, mit rFVIIa behandelten Patienten [71], wurden keine Unterschiede in der Nebenwirkungsrate im Vergleich zur Kontrollgruppe ermittelt, jedoch stieg die Nebenwirkungsrate mit dem späteren rFVIIa-Therapiebeginn.

Nach einer aktuellen Beobachtungsstudie über die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen von Aprotinin in der Kardiochirurgie [89] geriet dieses regelhaft verwendete und als effektiv erwiesene Antifibrinolytikum [81,83,114] in die Kritik, kardiovaskuläre, neurologische und renale Nebenwirkungen zu verursachen. In der eigenen Untersuchung wurden alle Patienten (rFVIIa- und Kontrollgruppe) laut einem Therapieprotokoll mit einer körpergewichtsbezogenen Dosis von Aprotinin behandelt, welches wie dargestellt keine thromboembolischen Komplikationen induzierte. Eine systematische Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration bestätigte die Komplikationshäufung nach Anwendung von Aprotinin nicht [61]. Trotzdem sollte dieser Aspekt in die Sicherheitsanalyse von rFVIIa und die Ursachendiskussion der o.g. Nebenwirkungen einbezogen werden.

Ein weiterer Risikofaktor für thromboembolische Komplikationen bestand darin, dass sich unter den Patienten dieser Arbeit auch solche mit Sepsis befanden. In der Sepsis finden sich meist Zeichen der systemischen Gerinnungsaktivierung [19], u.a. ausgelöst durch Zytokin- und bakterielle Endotoxin-vermittelte Exprimierung des TF auf Monozyten [105] und Neutrophilen [19,128]. Es wurde postuliert, dass rFVIIa zum Multiorganversagen durch Modulation des inflammatorischen Prozesses bei Sepsis oder SIRS beitragen könnte [69]. Bekannt ist, dass in der Sepsis die Freisetzung physiologischer Inhibitoren der Gerinnung wie Protein C durch die beeinträchtigte Endothelfunktion supprimiert ist [19], eine transiente, endotoxin-induzierte Resistenz gegen Protein C bestehen kann und erhöhte Plasmaspiegel an FVIII und Thrombin gemessen wurden [20]. Dieses Ungleichgewicht von aktivierter Gerinnung und antikoagulatorischer Regulation könnte durch rFVIIa verstärkt werden.

Bei den hier untersuchten Patienten konnten weder durch die chirurgisch verursachte Gewebsverletzung noch durch einen septischen Krankheitsverlauf thromboembolische Nebenwirkungen nach rFVIIa-Therapie nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung wäre, dass alle Patienten beider Gruppen Antithrombin erhalten haben, das neben seiner beschriebenen antikoagula-

torischen Wirkung (Hemmung der Faktoren VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, Thrombin, Kallikrein und Plasmin) offenbar noch antiinflammatorische Eigenschaften besitzt [118]. Obwohl bisher keine Beweise dafür vorliegen, wird das Monitoring und die eventuelle Substitution von Antithrombin bei Risikopatienten oder Anzeichen der Hämostasesteigerung angeraten [24,135] und könnte möglicherweise auch eine Erklärung für das Fehlen thromboembolischer Komplikationen sein. Vorliegende Untersuchungen zur Detektion der Nebenwirkungen unter rFVIIa lieferten keine Aussagen über die Aktivitäten physiologischer Gerinnungsinhibitoren wie Antithrombin, TFPI (tissue factor pathway inhibitor) oder Protein C.

Potentiell besteht auch die Gefahr thromboembolischer Nebenwirkungen bei simultaner Verabreichung von rFVIIa und Prothrombinkomplex-Konzentraten, durch Potenzierung der thrombogenen Wirkung [63,75,118]. Kommerzielles PPSB-Konzentrat ist nur auf den Gehalt an Faktor IX standardisiert. Sein thrombogenes Potential kann durch zu hohe Prothrombin-Konzentrationen [78] oder den Gehalt an aktivierten Gerinnungsfaktoren bedingt sein, obwohl es bei den modernen Präparaten als insgesamt gering eingeschätzt wird [15].

In der vorliegenden Analyse erhielten alle Patienten der Studiengruppe PPSB, aber die Gabe von PPSB und rFVIIa erfolgte nicht gleichzeitig.

In vitro wurden unter PPSB und Feiba[®] (aktivierter Prothrombinkomplex, Baxter Bioscience) höhere Thrombinspiegel gemessen als unter rFVIIa und deren thrombogenes Potential vergleichend höher eingeschätzt [40]. Bui et al. [14] berichteten über einen Patienten mit fataler Thrombose unter ECMO-Therapie, der sechs Stunden nach zweimaliger rFVIIa-Gabe aktivierten Prothrombinkomplex erhalten hatte. Andere Autoren [115] hielten diesen ursächlichen Zusammenhang wegen der kürzeren Halbwertszeit von rFVIIa für unwahrscheinlich.

Weiterführende Aussagen zum direkten Vergleich thrombogener Nebenwirkungen von rFVIIa und Gerinnungsfaktor-Konzentraten sind in Ermangelung klinischer Studien nicht möglich.

Nach der vorliegenden Analyse und der in anderen Untersuchungen berichteten niedrigen thromboembolischen Komplikationsrate kann von einem klinisch akzeptablen Risiko ausgegangen werden und die Anwendung von rFVIIa,

auch bei Patienten ohne vorbestehende Gerinnungsstörungen bzw. bei Patienten nach EKZ, als wahrscheinlich sicher angenommen werden.

Exakte Zahlen über thromboembolische Komplikationen, die eine Quantifizierung des Sicherheitspotentials erlauben, sind erst nach ausreichend großen, prospektiv-randomisierten Studien zu erwarten [134].