

Rekombinanter Faktor VIIa (NovoSeven®)

Ein Überblick über aktuelle und mögliche zukünftige Indikationen

Zusammenfassung

Der gentechnisch hergestellte aktivierte Gerinnungsfaktor VII (rFVIIa, NovoSeven®) wurde ursprünglich zur Therapie von Blutungskomplikationen bei Hämophiliepatienten mit Alloantikörpern gegen Faktor VIII oder IX (Hemmkörperhämophilie) entwickelt. Nachdem rFVIIa bei diesen Patienten 1988 erstmals klinisch erfolgreich eingesetzt wurde, konnte die Effektivität und Sicherheit dieser Therapie bei Hemmkörperhämophilie in mehreren prospektiven Studien nachgewiesen werden. Zahlreiche Kasuistiken und Ergebnisse aus ersten klinischen Studien deuten zudem darauf hin, dass rFVIIa auch zur Prophylaxe und Therapie von Blutungskomplikationen bei Patienten unter oraler Antikoagulationstherapie, mit Leberfunktionsstörungen sowie bei Patienten ohne vorbestehende Gerinnungsstörungen wirksam zu sein scheint. Weitere klinische Untersuchungen sind erforderlich, um das zukünftige Potenzial des rekombinanten aktivierten Gerinnungsfaktors VII zu spezifizieren.

Schlüsselwörter

Rekombinanter aktivierter Faktor VII · rFVIIa
NovoSeven® · Gerinnungsstörungen · Hämostase · Blutungskomplikationen

Gentechnisch hergestellter (rekombinanter) aktivierter Gerinnungsfaktor VII (rFVIIa; NovoSeven®, Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz) wurde 1988 erstmalig bei einem Patienten mit schwerer Hämophilie A und Alloantikörperentwicklung gegen substituierten Faktor (F) VIII erfolgreich eingesetzt. Im Jahr 1996 wurde rFVIIa zur Behandlung von Blutungen und bei Operationen von hereditär hämophilen und nichthämophilen Patienten, die Allo- oder Autoantikörper gegen die Gerinnungsfaktoren VIII oder IX entwickelt haben, zugelassen und u. a. in den deutschen Markt eingeführt. Aufgrund seiner spezifischen Wirkung, die nur am Ort einer Gewebsverletzung einsetzt, unterscheidet sich rFVIIa entscheidend von anderen Gerinnungsfaktorpräparaten und stellt somit ein neues Wirkprinzip bei der Behandlung von Blutungskomplikationen unterschiedlichster Ursache dar (Tabelle 1). Nach heutigen Erkenntnissen stellt sich sogar die Frage, ob rFVIIa nicht die Eigenschaften eines universellen Hämostatikums besitzt. Die Veranschaulichung des Wirkungsmechanismus von rFVIIa wird erleichtert, wenn man neuere Modelle zur Initiierung und Regulation der Blutgerinnung zugrunde legt.

Neues Gerinnungsmodell unter Berücksichtigung zellulärer Komponenten

Neuere Untersuchungen zur Initiierung und Regulation der Hämostase [62, 63] haben dazu geführt, dass das Mitte der

1960er-Jahre etablierte Kaskadenmodell [12, 44] mit intrinsischem und extrinsischem Weg und gemeinsamer Endstrecke nicht mehr länger in dieser Form aufrechterhalten werden kann. Neue Modelle beinhalten neben den bekannten Faktoren des plasmatischen Gerinnungssystems auch die hämostatisch aktiven zellulären Komponenten [31]. Hierzu zählen u. a. die Tissue-factor (TF)-exprimierenden Zellen, Thrombozyten und Endothelzellen (Abb. 1 und 2).

TF-exprimierende Zellen liegen im subendothelialen Gewebe und haben normalerweise keinen Kontakt zu den Faktoren des plasmatischen Gerinnungssystems. Kommt es aber z. B. im Rahmen einer Verletzung zu einem Kontinuitätsverlust des Endothels, ist dieser Kontakt möglich [73]. FVIIa bindet an TF und dieser Komplex führt zur Aktivierung von Faktor X und IX. FXa wiederum aktiviert Prothrombin (II) zu Thrombin (IIa). Es kann allerdings nur eine sehr geringe Menge an Thrombin gebildet werden, da der Komplex aus TF-VIIa-Xa rasch durch den Tissue-factor-pathway-inhibitor (TFPI) inaktiviert wird. Das gebildete Thrombin reicht nicht aus, um aus Fibrinogen (Fbg) ausreichend Fibrin (FIB) zur Konstitution

© Springer-Verlag 2002

Dr. Lars Heuer
Institut für Anaesthesiologie,
Klinikum Osnabrück GmbH, Akademisches
Lehrkrankenhaus der WWU, Am Finkenbühl 1,
49076 Osnabrück, E-Mail: heuerlars@aol.com

L.Heuer · D.Blumenberg

Recombinant factor VIIa (NovoSeven®). A review of current and possible future indications

Abstract

Recombinant activated coagulation factor VII (rFVIIa, NovoSeven®) was originally developed for the treatment of bleeding complications in haemophilia patients with allo-antibodies (inhibitors) against exogenous factor VIII or IX. In 1988, rFVIIa was used successfully in such patients for the first time. Subsequently, the efficacy and safety of rFVIIa in haemophilia patients with inhibitors has been proven in several prospective trials. A large number of case reports and results from initial clinical trials suggest that rFVIIa may also be effective in the prevention and treatment of bleeding in patients under oral anticoagulation, with liver diseases, and in patients without any pre-existing haemorrhagic diathesis. However, further clinical studies will be necessary to specify the future potential of rFVIIa.

Keywords

Recombinant activated factor VII · rFVIIa
NovoSeven® · Coagulation disorder ·
Haemostasis · Bleeding complications

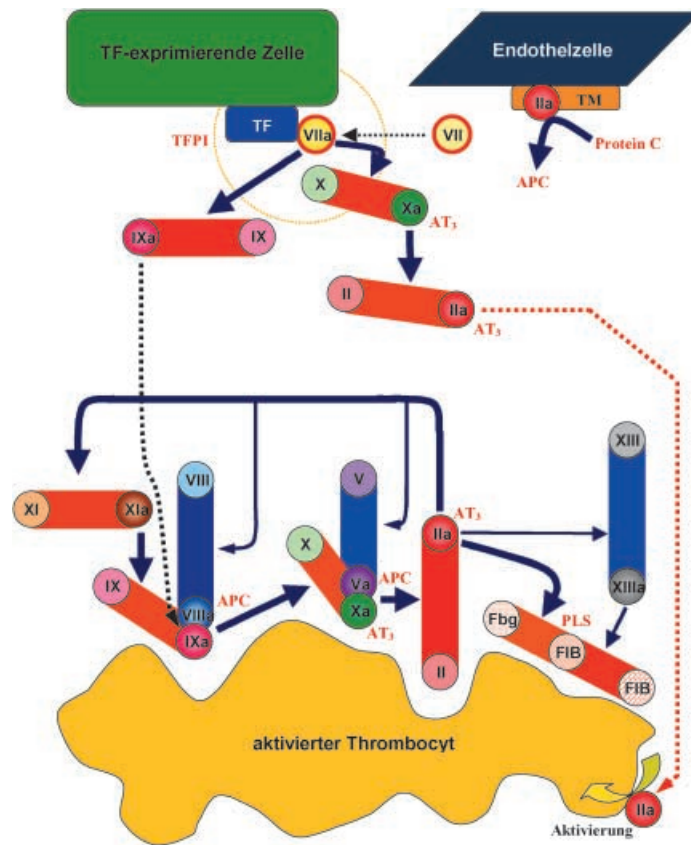


Abb. 1 ▲ Gerinnungsmodell auf Zellbasis. (Mod. nach Hoffman [31])

eines stabilen Thrombus zu bilden [31]. Es führt aber zu einer Aktivierung von Thrombozyten [31], auf deren Oberfläche die Gerinnung nun – relativ geschützt vor den antikoagulatorischen Substanzen des Plasmas – ablaufen kann.

Der durch den initialen TF-FVIIa-Komplex gebildete FIXa dient im weiteren Verlauf als Transmitter zwischen TF-exprimierender Zelle und aktivierten Thrombozyten. Da er im Gegensatz zu anderen Gerinnungsfaktoren nicht durch Antithrombin (AT) bzw. aktiviertes Protein C (APC) inaktiviert wird, ist er in der Lage, die plasmatische Phase zu durchdringen und den weiteren Ablauf der Gerinnung auf aktivierte Thrombozyten zu übertragen [62]. FIXa führt mit seinem Kofaktor VIIIa, der die enzymatische Aktivität von IXa um den Faktor 10^5 erhöht, zur Bildung von FXa. Dieser wiederum aktiviert mittels des Kofaktors Va große Mengen an Prothrombin. Das nun ausreichend vorhandene Thrombin führt zur Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin. Da Thrombin ebenfalls die Faktoren V, VIII und XI aktiviert, kommt es zu einer Verstärkung

dieses enzymatischen Systems. Thrombin führt in sehr hohen Konzentrationen ebenfalls zu einer Aktivierung von FXIII, der die Quervernetzung der Fibrinfilamente fördert und so den Thrombus zusätzlich stabilisiert. Hohe Thrombinkonzentrationen, die nur bei einem Thrombin-Burst erreicht werden, sind ebenfalls zur Aktivierung des TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) erforderlich [5].

Um eine unkontrollierte Ausbreitung der Gerinnung in das intakte Gefäßsystem zu vermeiden, bindet Thrombin an Thrombomodulin der Endothelzellen. Dieses führt zu einer deutlichen Verminderung seiner Affinität für prokoagulatorische Faktoren und zu einer Steigerung der Affinität für Protein C [16]. Dieses wird in der Folge aktiviert und hemmt mittels des Kofaktors Protein S die Faktoren Va und VIIIa, und somit den weiteren Ablauf der Gerinnung.

Charakteristika von Faktor VIIa

Wie oben beschrieben, wird die Gerinnung durch den Kontakt von subendothelialen TF-exprimierenden Zellen mit

Wirkungsmechanismus von rFVIIa

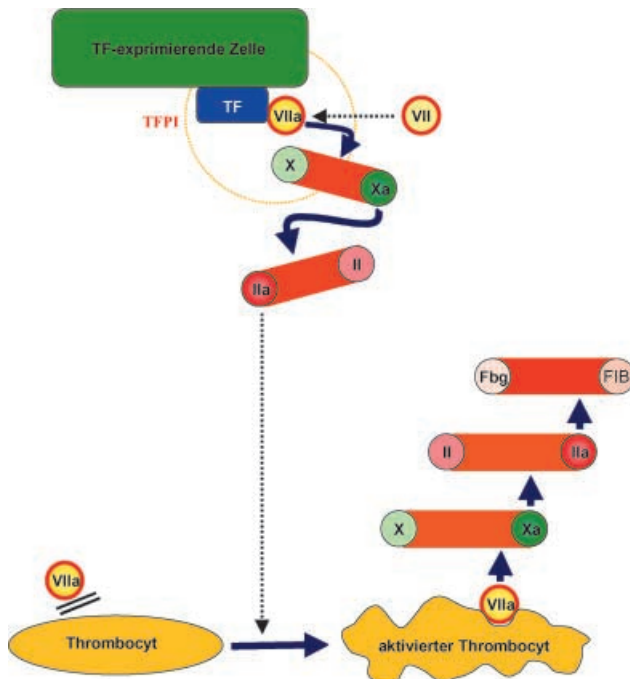


Abb. 2 ▲ Wirkmechanismus von rFVIIa. (Mod. nach Hoffman [32])

FVII initiiert. Bei dem Gerinnungsfaktor VII handelt es sich um eine in der Leber Vitamin-K-abhängig synthetisierte Serinprotease. Im Komplex mit dem bei Gewebsverletzungen freigelegten TF (Synonym: Gewebefaktor oder Gewebsthromboplastin) wird der im Plasma vorliegende FVII zu FVIIa umgewandelt, dessen Halbwertszeit ca. 2,5 h beträgt. FVIIa ist der einzige aktivierte Gerinnungsfaktor, der ohne seinen Kofaktor, TF, keine enzymatische Aktivität besitzt. Unter normalen physiologischen Verhältnissen liegt FVII im zirkulierenden Blut zu etwa 1% – bezogen auf die Gesamtmenge an FVII-Protein – in aktivierter Form vor. Nur im Komplex mit TF kann FVIIa seine volle proteolytische Aktivität entfalten und zu einer biologisch effektiven Aktivierung des Gerinnungssystems (Aktivierung von FIX und FX) führen. TF ist ein integrales Zellmembranglykoprotein, das in zahlreichen Geweben enthalten ist bzw. von verschiedenen Zellen exprimiert wird. Im Gegensatz zu anderen Kofaktoren des Gerinnungssystems kommt TF normalerweise nicht mit zirkulierendem Blut in Kontakt, da es irreversibel in der Zellmembran verankert ist. Der hämostatisch aktive TF-FVIIa-Komplex kann sich daher erst nach einer Endothelverletzung bilden, wenn Blut mit TF-exprimierenden Zellen, die

im subendothelialen Gewebe in besonders hoher Konzentration enthalten sind, in Kontakt kommt. Durch diese strenge Lokalisierung und Immobilisierung des TF-FVIIa-Komplexes wird eine unerwünschte systemische Ausweitung der Gerinnungsaktivierung verhindert.

Entwicklung von rekombinantem Faktor VIIa

Um die ersten klinischen Anwendungen mit FVIIa durchführen zu können, wurde FVII aus humanem Plasma isoliert, gereinigt, aktiviert und 1983 erstmalig bei 2 hämophilen Patienten mit Hemmkörper (HK) gegen FVIII angewandt [25]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit und niedrigen Plasmakonzentration von FVII war aber auf diesem Wege nicht an eine industrielle Herstellung zu denken. Anfang der 80er-Jahre gelang es dann der Arbeitsgruppe um Earl W. Davie an der University of Washington in Seattle, das Gen für den FVII zu isolieren und zu klonen [6]. Das humane Gen, das sich auf Chromosom 13 befindet, wurde erfolgreich auf Nierenzellen des Babyhamsters übertragen. Eine Masterzellbank dieser transgenen Zellen dient heute als Grundlage für die Produktion von rFVIIa.

Aufgrund seiner streng lokalisierten Wirkung, die über die Bildung des hämostatisch aktiven TF-FVIIa-Komplexes am Ort einer Endothelverletzung vermittelt wird, unterscheidet sich das Wirkprinzip von rFVIIa entscheidend von anderen Gerinnungsfaktorpräparaten und eliminiert nahezu das Risiko einer unerwünschten systemischen Aktivierung der Gerinnung. Eine weitere Besonderheit liegt darin, dass rFVIIa seine therapeutische Wirkung üblicherweise erst bei Konzentrationen entfaltet, die den physiologischen Gehalt an FVIIa im Blut um mindestens das 10Fache übersteigen. Im Gegensatz zu anderen Gerinnungsfaktorpräparaten, z. B. gefrorenes Frischplasma (FFP) oder Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB), wird daher rFVIIa in supra-physiologischen Dosen verabreicht, so dass es sich hierbei nicht um die Substitution eines fehlenden Gerinnungsfaktors, sondern um eine pharmakologische Therapie handelt. Durch die Gabe supra-physiologischer Mengen an rFVIIa werden kurzfristig so hohe FVIIa-Konzentrationen im Blut erzeugt, dass es zu einer Bindung von rFVIIa an Phospholipid-Strukturen auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten kommt [19, 52, 53, 54]. Der gebundene rFVIIa bewirkt dort eine direkte Aktivierung von FX zu FXa (d. h. auch in Abwesenheit von FVIII/FIX) [54]. Konsequenz kommt es zu einer massiven Generierung von Thrombin (“Thrombin-Burst”), die zur Ausbildung eines stabilen Fibringerinnsels führt, das resistent gegen die nachfolgende initiale Fibrinolysereaktion ist und die Bildung eines dauerhaften Wundpfropfens ohne Nachblutungsgefahr ermöglicht [5]. Supraphysiologisch dosierter rFVIIa kann somit das teilweise oder vollständige Fehlen der FVIII- oder FIX-Wirkung kompensieren (“Bypass-Effekt”), wodurch sich die hohe Wirksamkeit von rFVIIa bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit angeborener oder erworbener Hämophilie erklärt [27]. Da die Bildung eines Thrombin-Bursts nach hochdosierter rFVIIa-Gabe unabhängig davon erfolgt, ob ein Gerinnungsdefekt vorliegt oder nicht, müsste sich die Anwendung von rFVIIa prinzipiell auch zur Behandlung und Prophylaxe von unterschiedlichst bedingten Blutungskompli-

Tabelle 1

Zugelassene und mögliche zukünftige Indikationen für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden mit rFVIIa

Blutungsursache	Indikation für rFVIIa zugelassen	Referenz	Anzahl der behandelten Patienten	Dosierung Bolus [µg/kg KG]	Anzahl thromboembolischer Ereignisse
Kongenitale und erworbene Hemmkörperhämophilie	ja	Fachinformation 2001 Arnheim (2001) [4]	ca. 4.400	60–120	14
Orale Antikoagulantientherapie	nein	Erhardtzen (1998) [16] Berntorp (2000) [8]	28 ^a 1	5–320 79,5	0 0
Leberfunktionsstörung	nein	Abdelaal (1997) [1] Bernstein (1997) [5] Huth-Kühne (1999) [34] Kalincinski (1999) [37] Jeffers (1999) [35] Papatheodoridis (1999) [55] Chuansumrit (2001) [10] Hendriks (2001) [29] Ejlersen (2001) [15] Kositchaiwat (2001) [40]	1 10 1 2 65 1 5 6 10 4	36 5–80 40 100 5–120 80 40 80 80 20–40	0 0 0 0 0 0 0 1 0 0
Thrombozytopathie, Thrombozytopenie	nein	Kristensen (1996) [41] Tengborn (1996) [70] Ménart (1998) [49] Meijer (1998) [50] Révész (1998) [61] Peters (1998) [56] Poon (1999) [60] Vidarsson (2000) [71]	74 1 1 1 1 1 4 1	50–100 110 ? 90 90 77 89–116 100	0 0 1 0 0 0 0 0
Trauma	nein	Kenet (1999) [39] Martinowitz (2001) [48]	1 7	60 40–120	0 0
Gastrointestinale Blutung	nein	White (1999) [75] Vlot (2000) [72]	2 1	90 90	0 0
Kardiochirurgischer Eingriff	nein	Al Douri (2000) [3] Hendriks (2001) [30]	5 1	30 90	0 0
Prostatektomie	nein	Friederich (2000) [18]	18	20–40	0

^aGesunde Probanden.

kationen bei nichthämophilen Patienten eignen.

Rekombinanter FVIIa bei Hemmkörperhämophilie

Bei Patienten mit einer Hämophilie kann der Verstärkungsmechanismus des Gerinnungssystems über den FVIII-FIX-Komplex aufgrund eines genetisch bedingten Mangels dieser Faktoren nicht korrekt ablaufen und somit können keine ausreichend hohen Thrombinspiegel erzeugt werden, um ein stabiles Fibringerinnsel zu bilden. Folglich kommt es zu Gerinnungsstörungen, die mit einem hohen Risiko spontaner, z. T.

vital bedrohlicher Blutungen verbunden sind. Als Folge der bei Hämophilen charakteristischerweise auftretenden Gelenkblutungen entstehen häufig schwere Gelenkdestruktionen, die den Ersatz durch Totalendoprothesen erforderlich machen.

Seit den 1970er Jahren besteht die Möglichkeit, die kongenitale Hämophilie A und B mit FVIII- bzw. FIX-Konzentraten zu behandeln. Die heutzutage schwerwiegendste Komplikation dieser Therapie ist die Entwicklung von alloge-nen Antikörpern gegen die substituierten Faktoren, die HK-Hämophilie. Bei HK-Patienten kann mit der Gabe von FVIII- oder FIX-Konzentraten meist

keine effektive Hämostase mehr erreicht werden. Durch den vermittelten Bypass-Effekt stellt die Gabe von rFVIIa sowohl bei diesen kongenital Hämophilen als auch bei jenen Patienten, die aufgrund spontan erworbener Autoantikörper gegen FVIII oder FIX eine erworbene Hämophilie entwickelt haben (z. B. im Rahmen von Tumorerkrankungen oder Autoimmunerkrankungen) eine viel versprechende Therapieoption dar, da trotz Mangels an FVIII- bzw. FIX-Aktivität ein stabiler Thrombus gebildet wird [14, 51]. Die hereditäre und die erworbene HK-Hämophilie sind bis dato die einzigen Krankheitsbilder, für die die Therapie mit rFVIIa zugelassen ist.

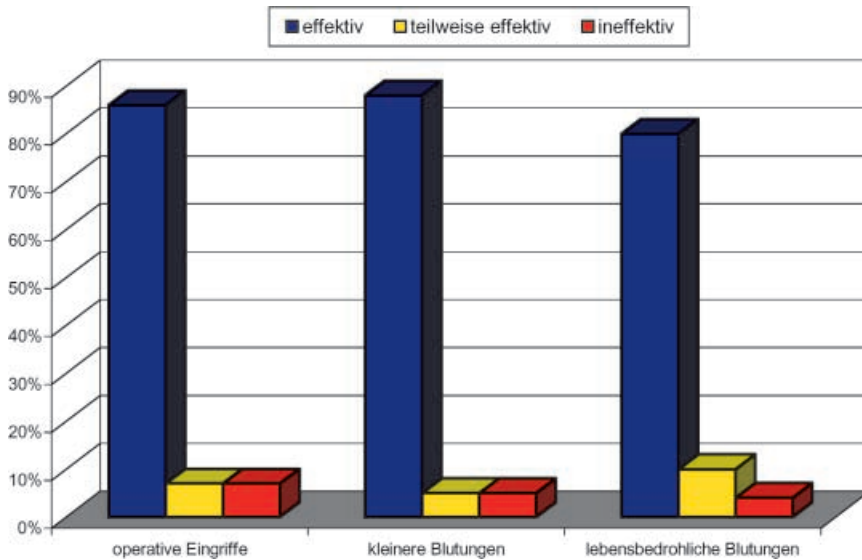


Abb. 3 ▲ Effektivität von rFVIIa 90 µg/kg KG als Therapie der ersten Wahl bei Hemmkörperhämophiliepatienten mit akuten Blutungen

Seit dem Ersteinsetz 1988 belegen mehrere prospektive klinische Studien die hohe Effektivität und Sicherheit der rFVIIa-Therapie bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungskomplikationen bei Patienten mit HK-Hämophilie [25, 31, 67]. In einer von Shapiro et al. 1998 publizierten prospektiven Doppelblindstudie [67] wurde gezeigt, dass die präoperative Gabe von rFVIIa in einer Dosis von 90 µg/kg Körpergewicht (KG) in der Lage ist, bei 97% der Hämophiliepatienten mit nachgewiesenem Hemmkörper eine suffiziente Hämostase zu initiieren (Abb. 3). Eine multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Therapie mit rFVIIa in Form von Bolusgaben à 35 µg/kg KG bzw. 70 µg/kg KG bei HK-Patienten mit Gelenkblutungen effektiv und gut verträglich ist. Es konnte zusätzlich nachgewiesen werden, dass unter der Therapie mit rFVIIa keine Antikörper gegen diesen Gerinnungsfaktor gebildet werden [46]. Rekombinanter FVIIa hat keinen Boostereffekt auf die Antikörperbildung gegen FVIII oder FIX, wie es nach der Gabe von aktivierten oder teilaktivierten Prothrombin-komplexkonzentraten der Fall ist. Die HK-Titer scheinen im Gegenteil unter der Therapie mit rFVIIa zu sinken [36]. Des Weiteren hat ein Vergleich der Daten aus mehreren klinischen Studien gezeigt, dass ein frühzeitiger Behandlungsbeginn mit rFVIIa zu maximalen Wirksamkeitsraten und gleichzeitig zu einem geringeren Gesamtverbrauch an

rFVIIa führt [46]. In der von Hay et al. publizierten Multizenterstudie [25] an Patienten mit spontan erworbenen Autoantikörpern gegen FVIII oder FIX zeigte sich bei den Erstbehandlungen ("First-line-Therapie") eine Erfolgsrate von 100%, während bei den Blutungen, bei denen rFVIIa erst nach Versagen anderer konventioneller Therapien eingesetzt worden war („Compassionate Use“), die Behandlung in 75% der Fälle als erfolgreich und bei weiteren 16% als teilweise erfolgreich bewertet wurde.

Die kurze Halbwertszeit des FVIIa erfordert die Injektion alle 2–4 h. Es wurde daher schon bald nach Markteinführung von rFVIIa untersucht, ob rFVIIa auch als kontinuierliche Infusion verabreicht werden kann [66]. Zur Blutungsprophylaxe bei chirurgischen Eingriffen, üblicherweise kombiniert mit einem initial verabreichten rFVIIa-Bolus, kann die kontinuierliche Infusion von rFVIIa bei HK-Patienten erfolgreich angewandt werden [64]. Der Gesamtverbrauch an rFVIIa kann damit im Vergleich zur wiederholten Bolusgabe um bis zu 50% gesenkt werden [66]. Bei akuten größeren Blutungen ist aber die Bolusgabe der kontinuierlichen Verabreichung vorzuziehen, um rasch einen Anstieg der Thrombinkonzentration zu erreichen.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Gabe von rFVIIa bei Patienten mit Auto- oder Alloantikörpern gegen FVIII oder FIX eine sichere und hochwirksame Option zur Prophylaxe

und Behandlung von Blutungskomplikationen darstellt und sich bei der erworbenen Hämophilie als First-line-Therapie etabliert hat [4, 51, 66].

Potenzielle zukünftige Indikationen für die rFVIIa-Therapie

Einleitend ist festzuhalten, dass es sich bei allen in der Folge genannten möglichen zukünftigen Indikationsgebieten für rFVIIa um so genannte Off-label-Anwendungen handelt. Das Präparat ist für keine dieser Blutungskomplikationen zugelassen. Wenn eine Anwendung erfolgt, dann nur als individueller Heilversuch unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Daten und in alleiniger Verantwortung des behandelnden Arztes.

Antagonisierung einer Therapie mit Antikoagulanzen

Die therapeutische bzw. prophylaktische Gabe von oralen Antikoagulanzen, z. B. Phenprocoumon (Marcumar®), im Rahmen thromboembolischer und kardiovaskulärer Erkrankungen gewinnt zunehmend an Bedeutung. Der Wirkmechanismus des Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon beruht auf der hepato-genen Synthese inaktiver Vorstufen der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X, Protein C), wobei aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit der FVII-Plasmaspiegel am schnellsten abfällt [11]. Unter oraler Antikoagulation akut auftretende Blutungen bzw. eine unverzügliche INR-Normalisierung (z. B. vor notfallmäßigen invasiven diagnostischen Eingriffen oder Operationen) können bis dato nur durch die Gabe von FFP oder PPSB behandelt bzw. erreicht werden, da aufgrund der langen Halbwertszeit von Phenprocoumon (ca. 7 Tage) eine spontane INR-Normalisierung nach Absetzen der Medikation erst nach ca. 3–6 Tagen zu erwarten ist und die Antagonisierung mit Vitamin K erst nach bis zu 24 h wirksam wird [11]. Da die Verabreichung von FFP jedoch u. a. mit einer größeren Volumenbelastung verbunden ist und nach der Gabe von PPSB thromboembolische Komplikationen bis hin zum akuten Myokardinfarkt beobachtet wurden [2, 43], sind diese Maßnahmen gerade in Anbetracht des Hochrisikoprofils der antikoagulierten Patienten mitunter nur eingeschränkt

anwendbar. Mit der Gabe von rFVIIa könnte sich eine neue therapeutische Option zur effektiven Behandlung von schweren Blutungskomplikationen unter Antikoagulation sowie zur notfallmäßigen INR-Normalisierung bei gleichzeitiger Eliminierung der Volumenbelastung bzw. möglicherweise minimierter Gefahr einer systemischen Gerinnungsaktivierung ergeben.

Erhardt et al. konnten 1998 anhand einer placebokontrollierten Untersuchung [16] an gesunden Probanden unter oraler Antikoagulation zeigen, dass rFVIIa in der Lage ist, den Gerinnungsstatus schon nach wenigen Minuten zu normalisieren. Schon die relativ geringe Dosis von 5 µg/kg rFVIIa normalisierte die INR für 12 h. Es traten keinerlei thromboembolische Komplikationen auf. Ein erster publizierter Fallbericht aus einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Studie an Patienten mit manifesten Blutungen unter oraler Antikoagulation deutet ebenfalls darauf hin, dass die notfallmäßige Gabe von rFVIIa bei dieser Indikation erfolgreich sein kann [68].

Ein direkter Vergleich des Thromboembolierisikos von PPSB und rFVIIa liegt z. Z. noch nicht vor. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass PPSB nur in physiologischen, rFVIIa aber in supra-physiologischen Dosen verabreicht wird. Es bleibt abzuwarten, ob bei zunehmender Patientenzahl die Rate an thromboembolischen Komplikationen in dieser doch sehr gefährdeten Patientengruppe ansteigen wird. Sollte dieses nicht der Fall sein, könnte die Gabe von rFVIIa zumindest bei akuten lebensbedrohlichen Blutungen bzw. Notfalloperationen unter Antikoagulationstherapie eine neue, effektive und sichere Therapieoption sein.

Invasive Eingriffe bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sind aufgrund der bei ihnen vorliegenden komplexen Gerinnungsstörung v. a. bei invasiven Eingriffen einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt. Durch die drastische Reduktion der Hepatozytenzahl bzw. deren Funktionseinschränkung ist primär die Synthese von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren eingeschränkt. Des Weiteren werden die Faktoren des fibrino-

lytischen Systems in der geschädigten Leber nur langsam metabolisiert, was über eine gesteigerte Fibrinolyse ebenfalls zu einer erhöhten Blutungsneigung beiträgt. Als weiterer Risikofaktor gilt die Thrombozytopenie, die aufgrund eines sekundären Hypersplenismus häufig bei Patienten mit Lebererkrankungen beobachtet wird.

Schwere spontane Blutungen – abgesehen von Ösophagusvarizenblutungen – sind in diesem Patientenkollektiv relativ selten. Im Rahmen von Interventionen wie z. B. der Anlage eines zentralvenösen Katheters oder während operativer Eingriffe steigt das Blutungsrisiko jedoch erheblich [45]. Bislang besteht – ebenso wie bei Blutungskomplikationen unter der Therapie mit oralen Antikoagulanzen – nur die Möglichkeit der Substitution von FFP mit der großen Gefahr der Volumenüberlastung bzw. die Gabe von PPSB mit dem resultierenden Risiko thromboembolischer Komplikationen.

Mehrere Kasuistiken und Pilotstudien konnten die Wirksamkeit der rFVIIa-Therapie bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen belegen, sowohl zur Blutungsprophylaxe bei invasiven Eingriffen (z. B. Leberbiopsie) als auch zur Therapie manifester Blutungen sowie während orthotoper Lebertransplantationen (OLT) [1, 7, 9, 15, 29, 34, 35, 37, 40, 55, 57]. An dieser Stelle wird jedoch erwähnt, dass in der von Hendriks et al. publizierten Pilotstudie [29] mit rFVIIa bei OLT einer von insgesamt 6 behandelten Patienten eine Thrombose der A. hepatica propria entwickelt hat. Aufgrund der geringen Patientenzahl ist eine Interpretation dieses Befundes nur unzulänglich möglich und es bleibt abzuwarten, welches Nutzen-Risiko-Profil sich bei einer Zunahme der mit rFVIIa behandelten Patienten mit hepatisch bedingten Koagulopathien offenbaren wird. Auch für diese Indikation steht ein direkter Vergleich des Thromboembolierisikos zwischen PPSB und rFVIIa noch aus.

Thrombozytäre Hämostasesstörungen

Thrombozyten spielen eine essentielle Rolle im Ablauf der Blutstillung, denn die Bildung eines Thrombozytenaggregats ist für den primären Verschluss des Gefäßes erforderlich. Bei den thrombozytären Hämostasesstörungen ist grund-

sätzlich zwischen hereditären und erworbenen Formen von Thrombozytopenien und Thrombozytopathien (Thrombozytenfunktionsstörung) zu unterscheiden. Erworbene Thrombozytopenien können auf Bildungsstörungen im Knochenmark oder auf Umsatzstörungen beruhen, wobei Letztere immunologisch bedingt oder z. B. im Rahmen einer gesteigerten intravasalen Gerinnung, Verlustkoagulopathie, Sepsis oder bei extrakorporalem Kreislauf auftreten können.

Bei einer hereditären Thrombozytopathie ist aufgrund eines thrombozytären Glykoprotein (GP)-Defekts, z. B. eines quantitativen und/oder qualitativen Defekts des GP-Ib-V-IX-Komplexes bei gleichzeitig bestehender Thrombozytopenie (Bernard-Soulier-Syndrom) oder eines quantitativen und/oder qualitativen Defekts des Fibrinogenrezeptors GP-IIb-IIIa (Glanzmann-Thrombasthenie) die Thrombozytenadhäsion bzw. -aggregation an der Stelle der Gerinnungsaktivierung vermindert [22, 69]. Neben den relativ seltenen genetisch bedingten Thrombozytopathien gibt es die wesentlich häufigeren erworbenen Formen, denen eine Vielzahl von pathogenetischen Faktoren zugrunde liegen können. Exemplarisch werden an dieser Stelle die medikamentös induzierten Thrombozytenfunktionsstörungen sowie jene bei Patienten mit fortgeschrittenen Leber- oder Nierenerkrankungen oder bei extrakorporaler Zirkulation genannt.

Klinisch manifestieren sich Thrombozytopathien bzw. -penien in einer verlängerten Blutungszeit bzw. in einer z. T. massiven perioperativen Blutungsneigung bei relativ seltener spontaner Blutungsneigung, wobei Mukosablutungen typisch sind. Bei diesen Patienten kommt der Thrombozytentransfusion eine wesentliche Bedeutung zur Prophylaxe und Therapie von Blutungskomplikationen zu. Jedoch entwickeln eine Vielzahl der Patienten nach wiederholter Gabe von Thrombozytenkonzentraten einen Refraktärzustand [33], so dass es post transfusionem zu keinem adäquaten Anstieg der Plättchenzahl mehr kommt und alternative Therapieoptionen notwendig werden. Eine Reihe klinischer Daten weist darauf hin, dass rFVIIa bei thrombozytären Hämostasesstörungen in der Lage ist, den Gerinnungsstatus zu normalisieren und die

Blutungszeit zu verkürzen [13, 49, 50, 56, 59, 61] und somit eine therapeutische Alternative zur Thrombozytentransfusion sein könnte.

Pathophysiologische Grundlage dieses klinischen Effekts scheint die durch rFVIIa verursachte, direkt an der Oberfläche der wenigen am Ort der Gerinnungsaktivierung vorhandenen Thrombozyten stattfindende, TF-unabhängige Aktivierung von FIX und FX zu sein [52]. Durch die Gabe von supraphysiologischen Mengen an rFVIIa wird pro Thrombozyt mehr Thrombin gebildet, so dass es trotz einer quantitativen und/oder qualitativen thrombozytären Störung zur Ausbildung eines effektiven Thrombus kommt [52]. Die zur Wirksamkeit von rFVIIa notwendige minimale Thrombozytenzahl (kritischer Schwellenwert) sowie die minimale effektive Dosis bleiben jedoch noch zu definieren. Bereits 1996 haben Kristensen et al. anhand einer Untersuchung [41] bei 105 Patienten mit Thrombozytopenie gefunden, dass 52% der untersuchten Personen mit einer Reduzierung der Blutungszeit um mehr als 2 min auf die einmalige Gabe von 50 bzw. 100 µg/kg KG rFVIIa reagierten. In der Untergruppe mit mehr als $40 \cdot 10^9/l$ Thrombozyten lag die Wirksamkeit bei 68%. Zwischen den beiden rFVIIa-Dosisgruppen gab es keinen Unterschied in der Effektivität. In allen 9 Fällen akuter Blutungen konnte die Hämostase innerhalb von Minuten deutlich verbessert werden, wobei es in zwei Drittel der Fälle zum völligen Sistieren der Blutung kam.

Die bislang vorliegenden Publikationen deuten darauf hin, dass rFVIIa in einer Dosierung von etwa 80–100 µg/kg KG zur Therapie spontaner Blutungskomplikationen und zur Blutungsprophylaxe bei invasiven Eingriffen an Patienten mit Thrombozytopenie, Thrombozytopathie und Von-Willebrand-Syndrom Typ 3 sicher und effektiv ist und eine therapeutische Option bei bestehendem Refraktärzustand nach Plättchentransfusion darstellt [24]. Dennoch besteht auch für diese Indikation die Notwendigkeit weiterer kontrollierter Studien, die die Effektivität, Nebenwirkungen und Kosten der rFVIIa-Therapie im Vergleich mit etablierten Therapieoptionen, wie z. B. die Gabe von Thrombocytapheresepräparaten oder Desmopressin, evaluieren.

Massivtransfusion nach Trauma

Die rasche Verringerung des Blutverlusts und des Transfusionsbedarfs ist auch bei Traumapatienten mit stark blutenden Wunden ein primäres Therapieziel. Neben den verletzungsbedingten Blutungskomplikationen kommt es bei diesen Patienten aufgrund von Hypothermie, Azidose, Dilution von Gerinnungsfaktoren durch Volumenersatzmittel und Aktivierung der Fibrinolyse unter Massivtransfusion häufig zu einer generalisierten lebensbedrohlichen Koagulopathie, die mit konventionellen Therapiemaßnahmen nicht beherrschbar ist. Neuere tierexperimentelle Untersuchungen [47] und erste klinische Erfahrungen [38, 39, 46, 48] deuten darauf hin, dass auch bei schwerstverletzten Patienten mit rFVIIa innerhalb von Minuten eine effiziente Blutstillung erreicht werden kann.

Kenet et al. berichten z. B. über einen 19-jährigen Patienten mit einem Riss der V. cava inferior nach Schussverletzung [39]. Der Patient wurde im hypovolämen Schock mit bereits bestehender Azidose, Hypothermie und disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) stationär aufgenommen. Trotz Ligatur der V. cava konnte die Blutung nicht gestoppt werden. Der Blutverlust lag bei ca. 300 ml/min. Als *Ultima ratio* wurde rFVIIa in einer Dosis von 60 µg/kg KG verabreicht. Zehn Minuten nach der Injektion lag der Blutverlust nur noch bei 10 ml/min. Nach 60 min wurde dieselbe Dosis erneut verabreicht. Die Blutung konnte gestoppt werden, so dass der Operateur in der Lage war, notwendige chirurgische Eingriffe vorzunehmen. Der Zustand des Patienten stabilisierte sich und es traten keine weiteren Blutungen auf. Der Patient konnte nach einigen Wochen aus der Klinik entlassen werden. Dieser und ein ähnlich schwerer Fall mit posttraumatischer Blutung waren Anlass zur Initiierung eines Compassionate-Use-Programmes mit rFVIIa bei schwerstverletzten Traumapatienten mit konventionell nicht zu kontrollierenden Blutungskomplikationen. Die Daten der ersten 7 Fälle wurden kürzlich publiziert [47]. Die Patienten erhielten 1–3 Bolusgaben von 40–120 µg/kg KG rFVIIa, was in allen Fällen zu einem schnellen Sistieren der Blutungen führte. An dieser Stelle ist zu betonen, dass es, obwohl bei der Mehrheit der

schwerstverletzten Patienten *vor Ultima-ratio-Gabe* von rFVIIa laboranalytische Zeichen einer DIC vorlagen, bei keinem Fall zu klinischen Zeichen einer Thromboembolie oder kardiovaskulären Komplikationen gekommen ist. Jedoch verstarben 3 Patienten an den Folgen ihrer schweren Verletzungen, die im weiteren Verlauf zu Leberversagen, Schock oder Sepsis geführt hatten. Vier Patienten erholten sich unter rFVIIa-Therapie vollständig. In kontrollierten Studien muss jetzt geklärt werden, bei welchen Patienten rFVIIa primär eingesetzt werden sollte und in welcher Dosierung. Ferner ist zu untersuchen, wann der optimale Zeitpunkt für den rFVIIa-Therapiebeginn ist – sofort bei Auftreten schwerer Blutungen, nach Verabreichung mehrerer Blutkonzentrate oder bei Zustandsverschlechterung. Bis zur Klärung dieser Fragen sollte die Gabe von rFVIIa auf jene Traumapatienten beschränkt werden, bei denen Blutungen absehbar mit konventionellen Maßnahmen nicht beherrscht werden können und den Patienten vital bedrohen.

Akute gastrointestinale Blutung

Akute gastrointestinale Blutungen stellen eine häufige und mitunter vital bedrohliche Komplikation intensivmedizinischer Patienten dar, die oftmals konservativ bzw. operativ nicht zu beherrschen sind. Vor allem bei Angiodysplasien mit multipler Lokalisation bzw. diffusen gastrointestinalen Blutungen sind die konventionellen Behandlungsmöglichkeiten sehr beschränkt. Hier könnte die Gabe von rFVIIa eine therapeutische Alternative sein. Erste publizierte Kasuistiken demonstrieren die hämostatische Wirksamkeit einer *Ultima-ratio-Therapie* mit rFVIIa bei diffusen gastrointestinalen Blutungen, nachdem zuvor sowohl Desmopressin als auch Tranexamsäure unwirksam waren [72, 75].

Die Abb. 4 zeigt den Verlauf eines Patienten ohne vorbestehende Gerinnungsstörung, bei dem am 29.06.2001 im Klinikum Osnabrück eine rechtsseitige Hemikolektomie bei Zäkumkarzinom durchgeführt wurde. Der intra- und postoperative Verlauf gestaltete sich zunächst unkompliziert. Am 11. postoperativen Tag (10.07.2001) trat eine Hb-relevante obere gastrointestinale Blutung auf. Ursächlich waren multiple gastrointestinale Angiodysplasien. Trotz Massiv-

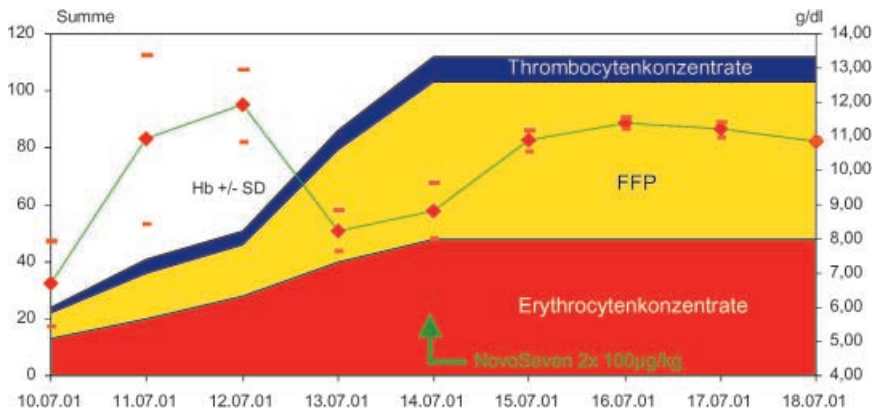


Abb. 4 ▲ Transfusionsbedarf und Verlauf des mittleren Hämoglobinwertes bei einem Patienten aus dem Klinikum Osnabrück mit gastrointestinaler Blutung ohne vorbestehende Gerinnungsstörung

transfusion, Verabreichung von Desmopressin, Aprotinin, Somatostatin und Terlipressin gelang es nicht, den Zustand des Patienten zu stabilisieren. Weder per Endoskopie, selektiver Angiographie noch explorativer Laparotomie konnte eine Hauptblutungsquelle lokalisiert werden. Am 14.07.2001 haben wir uns dann als *Ultima ratio* zur Verabreichung von rFVIIa in einer Dosierung von 100 µg/kg KG entschlossen. Es wurden 2 Bolusgaben im Abstand von 3 h appliziert. Nach Verabreichung von 4 weiteren Erythrozytenkonzentraten konnte der Hämoglobinwert von 8,2 g/dl auf 11,3 g/dl angehoben und ohne weitere Transfusion in den folgenden Tagen bei einem Wert um 11 g/dl stabilisiert werden. Thromboembolische Komplikationen traten nicht auf. Im Rahmen der vorausgegangenen Massivtransfusion zeigte der Patient jedoch schon vor Beginn der rFVIIa-Therapie erste Anzeichen eines Multiorganversagens, an dessen Folgen er am 22.07.2001 verstarb.

Dieser Verlauf zeigt exemplarisch, dass rFVIIa auch bei diffusen gastrointestinalen Blutungen wirksam sein kann. Es stellt sich die Frage, ob nicht anstatt einer *Ultima-ratio-Therapie* schon frühzeitig nach Beginn einer Blutung mit der Gabe von rFVIIa begonnen werden sollte (*“First-line-Therapie”*), um einerseits die möglichen Nebenwirkungen einer Massivtransfusion und andererseits notfallmäßige invasive bzw. chirurgische Eingriffe zu vermeiden. Um dieses Vorgehen und gleichzeitig die Effektivität und Sicherheit der Behandlung von akuten gastrointestinalen Blutungen mit rFVIIa zu evaluieren, sind

kontrollierte randomisierte Studien erforderlich.

Spezielle chirurgische Eingriffe

Diverse chirurgische Eingriffe gehen auch bei Patienten ohne primäre Gerinnungsstörungen mit einem nicht unerheblichen perioperativen Blutverlust einher. Die Gabe von rFVIIa scheint bei solchen Operationen ebenfalls in der Lage zu sein, den Gerinnungsstatus zu optimieren und den Blutverlust zu reduzieren.

Die Arbeitsgruppe um Friederich berichtete in der Interimsanalyse [18, 42] einer Studie bei Patienten mit transabdomineller Prostatektomie ($n=18$), dass der Blutverlust nach vorheriger Verabreichung von 20 oder 40 µg/kg KG rFVIIa von etwa 2.400 ml (Placebo) auf etwa 1.400 ml reduziert werden konnte. Thromboembolische Komplikationen wurden nicht beobachtet. Die Untersuchung zeigt zwar, dass die prophylaktische Verabreichung von rFVIIa vor elektiven Eingriffen in der Lage ist, den perioperativen Blutverlust zu reduzieren, es stellt sich aber die Frage, ob eine solche kostenintensive Therapie bei einem Eingriff wie der transabdominellen Prostatektomie sinnvoll ist. So ist beispielsweise im Klinikum Osnabrück die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten nach abdominaler Prostatektomie eine große Ausnahme.

Als weitere potenzielle Indikation für die Anwendung von rFVIIa kommen chirurgische Eingriffe am offenen Herzen in Betracht, die häufig mit einer ausgeprägten Blutungsneigung einhergehen, die eine Reexploration erforderlich

machen. Al Douri et al. haben die Ergebnisse einer Pilotstudie [3] an 5 Patienten mit schweren Blutungskomplikationen im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe publiziert. Bei 4 Erwachsenen und einem Kind kam es während eines Herzklappenersatzes zu massiven intra- oder postoperativen Blutungen (intraoperativer Blutverlust im Mittel 5.050 ml), die konventionell bzw. durch die Transfusion von FFP und Thrombozytenkonzentraten nicht beherrscht werden konnten. Bereits nach einmaliger Verabreichung von 30 µg/kg KG rFVIIa konnte bei allen Patienten die Blutung auf ein normales postoperatives Maß reduziert werden. Der weitere Blutverlust lag bei den 4 Erwachsenen im Mittel bei 260 ml und bei dem Kind bei 85 ml, jeweils in 4 h. Trotz des deutlich erhöhten Risikoprofils dieser Patienten traten nach rFVIIa-Applikation weder weitere Nachblutungen noch thromboembolische Komplikationen auf. Ein Patient verstarb an einem Rechtsherzversagen, das jedoch schon vor der Verabreichung von rFVIIa bestand. Da in der Kardiochirurgie u. a. in Zusammenhang mit der extrakorporalen Zirkulation häufig unvorhergesehene und mitunter massive Gerinnungsstörungen auftreten, könnten sicherlich zahlreiche Patienten von der Therapie mit rFVIIa profitieren. Zu bedenken bleibt aber, dass Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen sekundär auch zu thromboembolischen Komplikationen neigen.

Die verfügbaren klinischen Daten deuten darauf hin, dass rFVIIa in Zukunft eine sichere und effektive Option zur Prophylaxe bzw. Therapie von Blutungskomplikationen bei elektiven chirurgischen Eingriffen mit bekanntem hohem Blutungsrisiko darstellen könnte. Allerdings muss, wie bei allen therapeutischen Interventionen, die Auswahl der Patienten, die von einer rFVIIa-Therapie profitieren können, gezielt erfolgen und die komplexen Nutzen-Risiko-Kosten-Relationen müssen in prospektiven Studien validiert werden.

Sicherheit, Nebenwirkungen und Kontraindikationen von rFVIIa

Da die prokoagulatorische Wirkung des aktivierten FVII initial TF-abhängig ist und es z. B. bei Traumapatienten aufgrund einer z. T. sehr großen Wundflä-

che zu einer starken TF-Exprimierung kommt, muss man bei diesen Patienten theoretisch mit der Gefahr thromboembolischer Komplikationen nach Verabreichung von rFVIIa rechnen. Bemerkenswerterweise sind jedoch bei den bisher publizierten Traumafällen keine thromboembolischen Nebenwirkungen nach rFVIIa-Bolusgaben im Dosisbereich von 40–120 µg/kg KG beobachtet worden [48]. Solange jedoch noch keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien an Traumapatienten vorliegen, kann keine fundierte Risikoabschätzung zum thrombogenen Potenzial von rFVIIa vorgenommen werden.

Auch Sepsispatienten verdienen in diesem Zusammenhang besondere Beachtung. Monozyten präsentieren für gewöhnlich keinen TF an ihrer Zelloberfläche. Im Rahmen von septiformen Krankheitsbildern kann aber eine TF-Exprimierung durch Toxine induziert werden [21, 23]. Bei diesem Krankheitsbild besteht prinzipiell die Gefahr einer DIC [20]. Anhand eines Sepsismodells an Pavianen konnte gezeigt werden, dass sich die Endotoxin-induzierte Fibrinablagerung in Lunge, Niere und Dünndarm durch Blockade des TF mit inaktiviertem rFVIIa („Active-site-inhibited“ rFVIIa bzw. rFVIIai) verhindern lässt. Sekundäre Organschäden konnten dadurch weitestgehend verhindert werden [74]. Bei Krankheitsbildern, die mit einer erhöhten TF-Exprimierung einhergehen, sollte rFVIIa daher mit Bedacht und großer Vorsicht angewandt werden, bis ausreichend gesicherte Erkenntnisse zum Nebenwirkungspotenzial von rFVIIa in diesem speziellen Patientenkollektiv vorliegen.

Eine simultane Verabreichung von rFVIIa und aktivierten Prothrombinkomplexkonzentraten sollte nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden, da sich in einem Kaninchenmodell gezeigt hat, dass die thrombogene Wirkung von aktiviertem Prothrombinkomplexkonzentrat durch gleichzeitige rFVIIa-Gabe potenziert wird [14].

Auch bei den Indikationen, für die rFVIIa zugelassen ist – kongenitale und erworbene HK-Hämophilie – besteht prinzipiell das Risiko einer Thrombose. Vor allem Autoantikörper gegen FVIII oder FIX treten häufig bei multimorbiden Patienten auf, die aufgrund von hohem Alter oder der Grunderkrankung

für thromboembolische Ereignisse prädisponiert sind.

Dem Auftreten thromboembolischer Nebenwirkungen wird daher besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Von Juli 1996 bis August 2000 wurden mehr als 140.000 rFVIIa-Einzeldosen vornehmlich bei Hämophiliepatienten verabreicht. In diesem Zeitraum wurde von 7 Myokardinfarkten (MI) berichtet, wobei jedoch bei allen Patienten prädisponierende Risikofaktoren vorlagen. Zwei dieser Patienten wurden nach dem MI erneut mit rFVIIa behandelt, ohne dass es zu einem weiteren Ereignis kam. In 4 weiteren Fällen wurde eine zerebrale Ischämie nachgewiesen, wobei der direkte Zusammenhang zur Verabreichung von rFVIIa nicht nachgewiesen werden konnte. Eine Lungenembolie trat bei 4 Patienten und venöse Thrombosen an anderen Stellen traten bei 3 Patienten auf (Produktmonographie NovoSeven® 2001). Im Rahmen klinischer Studien mit rFVIIa wurden laboranalytische Zeichen einer DIC bei 5 Patienten beobachtet, die jedoch gleichzeitig mit aktivierten Prothrombinkomplexkonzentraten behandelt wurden. Nur in einem Fall traten auch klinisch manifeste DIC-Symptome auf [26]. Außerhalb von klinischen Studien wurde bislang nur ein Fall einer DIC berichtet (Produktmonographie NovoSeven® 2001).

Dieses insgesamt sehr gute Risikoprofil von rFVIIa scheint in Zusammenhang mit seinem speziellen Wirkmechanismus zu stehen. Wie bereits erwähnt ist rFVIIa – im Gegensatz zu anderen aktivierten Gerinnungsfaktoren – initial auf das Vorhandensein von TF angewiesen. Da dieser in der Regel im intakten Gefäßsystem nicht vorkommt, ist die Wirkung von rFVIIa auf den Ort der Gefäßverletzung beschränkt.

Um Thromboembolien bzw. eine DIC im Rahmen einer Therapie mit rFVIIa auszuschließen bzw. frühstmöglich zu erkennen, sollten bei Risikopatienten engmaschig zumindestens die folgenden Laborparameter bestimmt werden: Quick, PTT, Fibrinogen, Thrombozyten und D-Dimere. Eine kontinuierliche EKG-Überwachung ist bei prädisponierten Patienten zu empfehlen. Um andererseits eine Unterdosierung mit rFVIIa bei aktiven Blutungen zu vermeiden, sollte regelmäßig der Quickwert bestimmt werden. Rekombinanter FVIIa führt bereits wenige Minuten nach In-

jektion zu einem Anstieg des Quickwertes auf über 100% und dieser Effekt bleibt über mehrere Stunden erhalten.

Rekombinanter FVIIa unter sozioökonomischen Aspekten

Sozioökonomische Gesichtspunkte spielen beim Einsatz rekombinanter Arzneimittel eine wichtige Rolle, da diese in der Regel sehr teuer sind. Der Preis für 90 µg rFVIIa liegt in Deutschland derzeit bei ca. 60 Euro. Eine Einzeldosis von 90 µg/kg KG kostet demnach bei einem 70 kg schweren Patienten ca. 4.200 Euro. Bei Patienten mit HK-Hämophilie reichen zur erfolgreichen Behandlung leichter bis mittelschwerer Blutungen durchschnittlich 2 Bolusinjektionen aus [31]. Unter Umständen, z. B. im Rahmen großer chirurgischer Eingriffe, ist jedoch die Verabreichung von rFVIIa alle 2–3 h über mehrere Tage notwendig. Die Tagestherapiekosten liegen dann zwischen 30.000 und 50.000 Euro. Bei den mitunter lebensbedrohlich blutenden Patienten mit einer HK-Hämophilie sind diese Kosten sicher gerechtfertigt, da unter Umständen keine anderen Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Bei allen anderen Einsatzmöglichkeiten stellt sich aber – gerade unter dem Aspekt der ständig steigenden Arzneimittelkosten – die Frage, ob der Einsatz von rFVIIa aus sozioökonomischen Gründen gerechtfertigt ist.

Zur Therapie von akuten Blutungen bei nichthämophilen Patienten reicht häufig schon die ein- oder zweimalige Gabe von rFVIIa aus, um die Blutung erfolgreich zu stoppen. Dieses Prozedere wird in Zukunft mit den Kosten und möglichen Nebenwirkungen einer Massivtransfusion und den möglichen Folgekosten für weitere invasive Eingriffe und einer eventuellen Langzeitmorbidity des Patienten verglichen werden müssen. Die breite Nutzung von rFVIIa wird sicherlich nur in jenen neuen Anwendungsgebieten möglich sein, für die ein positives Kosten-Nutzen-Verhältnis für die rFVIIa-Therapie nachgewiesen werden kann.

Praktisches Vorgehen

Die Therapie akuter Blutungen mit rFVIIa erfolgt in der Regel durch die Verabreichung eines Bolus von 90 µg/kg KG, wobei eine Wiederholung der Injek-

tion alle 2,5–3 h bis zum Sistieren der Blutung erforderlich sein kann. Bei Kindern sollte das Applikationsintervall verkürzt werden, da aufgrund einer größeren Clearance die Halbwertszeit von rFVIIa bei diesen Patienten nur bei ca. 1,5 h liegt. Durch Verabreichung des Wirkstoffs in Form einer kontinuierlichen Infusion konnten der Gesamtverbrauch an rFVIIa und damit auch die Therapiekosten bei Patienten mit HK-Hämophilie deutlich reduziert werden [66]. Zur Anwendung von rFVIIa als kontinuierliche Infusion bei nichthämophilen Patienten gibt es noch sehr wenig Erfahrungen, so dass derzeit zu dieser Applikationsform noch keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Der Wirkstoff wird mit dem beige-füchten Lösungsmittel rekonstituiert. Eine weitere Verdünnung ist nicht zulässig. Die hergestellte Lösung wird – vorzugsweise über einen zentralvenösen Katheter – über einen Zeitraum von 2–3 min appliziert. Vor und nach der Injektion sollte der Schenkel mit je 10 ml 0,9%iger NaCl gespült werden. Zu beachten ist, dass Heparin nicht über denselben Schenkel verabreicht werden sollte, da es ansonsten zu Ausflockungen in der Lösung bzw. zu einem Aktivitätsverlust von rFVIIa kommen kann. Bei Injektion in eine periphere Vene kann zur Vermeidung lokaler peripherer Thrombophlebitiden eine parallele Infusion mit ca. 20 ml/min 0,9%iger NaCl erwogen werden.

Bei anhaltender bzw. erneut aufgetretener Blutung nach Verabreichung von rFVIIa muss vor einer erneuten Verabreichung immer auch eine mögliche chirurgische Ursache der Blutung ausgeschlossen werden.

Fazit für die Praxis

Die Gabe von rekombinantem aktiviertem Gerinnungsfaktor VII ist zur Behandlung von Blutungskomplikationen und im Rahmen chirurgischer Eingriffe bei Patienten mit einer durch Allo- oder Autoantikörperentwicklung bedingten Hemmkörperhä-mophilie zugelassen und bei Letzteren bereits Therapie der Wahl. Die hohe Effektivität und Sicherheit von rFVIIa wurde in einer Vielzahl von klinischen Studien und Fallberichten für diese Indikationen dokumentiert. Von Nachteil ist häufig die kurze Halbwertszeit von rFVIIa, die eine Applikation alle 2–3 h notwendig macht. Die Kontrolle der Therapie erfolgt primär klinisch, da derzeit noch keine etablierten und routinemäßig anwendbaren Laborparameter für ein Monitoring zur Verfügung stehen. Aufgrund seiner spezifischen Wirkung, die nur bei Anwesenheit von TF einsetzt, unterscheidet sich rFVIIa wesentlich von anderen Gerinnungsfaktorpräparaten und stellt ein neues Wirkprinzip bei der Behandlung von Blutungskomplikationen unterschiedlichster Pathogenese dar. Entsprechend zeigen eine zunehmende Zahl von Kasuistiken und erste klinische Studien, dass die Gabe von rFVIIa eine sehr effektive und nebenwirkungsarme Option zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungskomplikationen unterschiedlichster Ursache darstellen kann. Trotz der viel versprechenden Aussichten der rFVIIa-Therapie dürfen selbstverständlich die Basismaßnahmen der Hämostase, wie z. B. eine suffiziente chirurgische Blutstillung mittels Koagulation oder Gefäßligatur und die bedarfsgerechte Substitution von Blutprodukten (z. B. FFP, Thrombozyten- oder Erythrozytenkonzentrate) nicht außer Acht gelassen werden. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass die Anwendung von rFVIIa in den beschriebenen potenziellen neuen Indikationsbereichen bisher nur off-label im Rahmen eines individuellen Heilversuchs unter Zugrundelegung der verfügbaren dokumentierten Erfahrung in alleiniger Verantwortung des behandelnden Arztes möglich ist. *Zusammenfassend* bleibt festzuhalten, dass das zukünftige Anwendungsspektrum von rFVIIa möglicherweise deutlich breiter sein wird als das heutige. Gerade im Hinblick auf eine breite klinische Anwendung muss dieses aber bezüglich des Nebenwirkungsprofils und des Kosten-Nutzen-Verhältnisses in kontrollierten Studien differenziert evaluiert und bestätigt werden.

Literatur

1. Abdelaal MA, Mazoki K, Khan Z, Sobhi EK (1997) Successful cataract surgery under recombinant factor VIIa (NovoSeven) cover in a patient with coagulopathy due to chronic liver disease. *Thromb Haemost* 86:PS-348
2. Abildgaard CF (1981) Hazards of prothrombin-complex-concentrates in the treatment of hemophilia. *N Engl J Med* 305:717–721
3. Al Douri M, Shafi T, Al Khudairi D et al. (2000) Effects of the administration of recombinant activated factor VII (rFIIa; NovoSeven®) in the management of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis* 11:5121–127
4. Arnheim B (2001) Effektiver Therapieansatz bei gestörter Hämostase. *Anaesthesist* 50:Supp. September 2001
5. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME (1995) Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 270:14477–14484
6. Berkner K, Busby S, Davie E et al. (1986) Isolation and expression of cDNAs encoding human factor VII. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 51:531–541
7. Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtsen E et al. (1997) Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. *Gastroenterology* 113:1930–1937
8. Berntorp E (2000) Recombinant FVIIa in the treatment of warfarin bleeding. *Semin Thromb Hemost* 26:433–435
9. Carreño V, Messuer M, Arrieta JJ, Mello G de (2001) A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of NovoSeven® in the prevention of bleeding in patients with liver disease undergoing dental extraction. Program and abstracts from the 6th Novo Nordisk Symposium on the Treatment of Bleeding and Thrombotic Disorders, Copenhagen
10. Chuansumrit A, Treepongkaruna S, Phuapradit P (2001) Combined fresh frozen plasma with recombinant factor VIIa in restoring hemostasis for invasive procedures in children with liver diseases. *Thromb Haemost* 85:748–749
11. Crowther MA, Julian J, McCarthy D et al. (2000) Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet* 356:1551–1557
12. Davie EW, Ratnoff OD (1964) Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 145:1310–1312
13. D'Orion R, Ménart C, Trzeciak MC et al. (2000) Use of recombinant factor VIIa in 3 patients with inherited Type I Glanzmann's thrombasthenia undergoing invasive procedures. *Thromb Haemost* 83:644–647
14. Doughty HA, Northeast A, Sklair L, Roques T, Young AE, Savidge GF, Hunt BH (1995) The use of recombinant factor VIIa in a patient with acquired haemophilia: a undergoing surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis* 6:125–128

15. Ejlersen E, Melsen T, Ingerslev J, Andreasen RB, Vilstrup H (2001) Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. *Scand J Gastroenterol* 36:1081–1085
16. Erhardtsen E, Nony P, Dechavanne P, French P, Boissel JP, Hedner U (1998) The effect of recombinant factor VIIa (NovoSeven®) in healthy volunteers receiving acenocoumarol to an international normalized ratio above 2.0. *Blood Coagul Fibrinolysis* 9:741–748
17. Esmon C (2000) The protein C pathway. *Crit Care Med* 28:S44–S48
18. Friederich PW, Geerdink MG, Spataro M, Messelink EJ, Henny CP, Buller HR, Levi M (2000) The effect of the administration of recombinant activated factor VII (NovoSeven) on perioperative blood loss in patients undergoing transabdominal retropericubic prostatectomy: the PROSE study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 11:S129–132
19. Gabriel DA, Roberts HR (2001) Activation of platelet bound FIX by rFVIIa. Abstracts from the free-paper session and the poster session at the 6th Novo Nordisk Symposium on Treatment of Bleeding and Thrombotic Disorder, Copenhagen
20. Gallistl S, Cvirm G, Mutean W (1999) Recombinant factor VIIa does not induce hypercoagulability in vitro. *Thromb Haemost* 81:245–249
21. Gando S, Nanzaki S, Sasaki S (1998) Activation of the extrinsic coagulation pathway in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 26:2005–2009
22. George JG, Nurden JN, Caen JP (1990) Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood* 75:1383–1395
23. Goutner A, Beguin S, Joso F (1975) Tissue factor activity of cultured human lymphocytes. *Biomedicine* 22:298–302
24. Grossmann RE, Geisen U, Schwender S, Keller F (2000) Continuous infusion of recombinant factor VIIa (NovoSeven®) in the treatment of a patient with Type III von Willebrand's disease and alloantibodies against von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 83:633–624
25. Hay CRM, Negrier C, Ludlam CA (1997) The treatment of bleeding in acquired haemophilia A with recombinant factor VIIa: a multicenter study. *Thromb Haemost* 78:1463–1467
26. Hedner U (1999) Treatment of patients with factor VIII and factor IX inhibitors with special focus on the use of recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 82:531–539
27. Hedner U (2000) NovoSeven® as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis* 11:S107–S111
28. Hedner U, Kiesel W (1983) Use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high-titer inhibitors. *J Clin Invest* 71:1836–1841
29. Hendriks HGD, Meijer K, Wolf JTM de (2001) Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Transplantation* 71:402–405
30. Hendriks HGD, Maaten JM van der, Wolf JTM de, Waterbolk TW, Slooff MJ, Meer J van der (2001) An effective treatment of severe intractable bleeding after valve repair by one single dose of activated recombinant factor VII. *Anesth Analg* 93:287–289
31. Hoffman M, Monroe DM (2001) A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 85:958–965
32. Hoffman M, Monroe DM, Roberts HR (1998) Activated factor VII activates factor IX and X on the surface of activated platelets: Thoughts on the mechanism of action of high-dose activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 9:S61–S65
33. Hovs JM, Brozovic B (1990) Platelet and granulocyte transfusions. *BMJ* 300:520
34. Huth-Kühne A, Hampel H (1999) Successful use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in a patient with impaired liver function and bleeding. *J Hepatol* 30:200
35. Jeffers L, Bernstein DE, Erhardtsen E (1998) The use of recombinant factor VIIa in laparoscopy liver biopsy: a pilot trial. *Gastroenterology* 114:L0275
36. Johannessen M, Andreasen RB, Nordfang O (2000) Decline of factor VIII and factor IX inhibitors during long-term treatment with NovoSeven. *Blood Coagul Fibrinolysis* 11:239–242
37. Kalincinski P, Kaminski A, Drewniak T, Ismail H, Szymczak M, Markiewicz M, Lukasiewicz H (1999) Quick correction of hemostasis in two patients with fulminant liver failure undergoing liver transplantation by recombinant activated factor VII. *Transl Proc* 31:378–379
38. Kenet G (2001) Recombinant FVIIa for profuse bleeding in trauma and surgery. *J Anesth Intensivbehand* 3:112–113
39. Kenet G, Walden R, Eldad A, Matinowitz U (1999) Surgical intervention failed to stop life-threatening bleeding caused by injury complicated by severe coagulopathy. Administration of recombinant factor VIIa immediately corrected the coagulopathy and stopped bleeding. *Lancet* 354:1879
40. Kositchaiwat C, Chuansumrit A (2001) Experiences with recombinant factor VIIa for the prevention of bleeding in patients with chronic liver disease undergoing percutaneous liver biopsies and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Thromb Haemost* 86:1125–1126
41. Kristensen J, Killander A, Hippe E et al. (1996) Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Haemostasis* 26:159–164
42. Levi MM, Friederich PW, Henny CP et al. (2001) Reduction in perioperative blood loss and transfusion requirements by NovoSeven® in patients undergoing transabdominal prostatectomy. Programm and abstracts from the 6th Novo Nordisk Symposium on the Treatment of Bleeding and Thrombotic Disorders, Copenhagen
43. Lusher JM (1993) Prediction and management of adverse events associated with the use of factor IX complex concentrates. *Semin Hematol* 30:36–40
44. MacFarlane RG (1964) An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biological amplifier. *Nature* 202:498–499
45. Mammen EF (2000) Coagulation defects in liver disease. *Med Clin North Am* 78:545–554
46. Martinowitz U (2001) The use of NovoSeven® for adjunctive haemorrhage control in trauma patients. Programm and abstracts from the 6th Novo Nordisk Symposium on the Treatment of Bleeding and Thrombotic Disorders, Copenhagen
47. Martinowitz U, Holcomb JB, Pusateri AE et al. (2001) Intravenous rFVIIa administered for hemorrhage control in hypothermic coagulopathic swine with grade V liver injuries. *J Trauma* 50:721–729
48. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, Lynn M (2001) Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 51:431–438
49. Ménart C, Trechiak MC, Attali O, Négrier D (1998) Continuous infusion of NovoSeven® during colectomy in a Glanzmann thrombasthenia patient with anti-glycoprotein IIb–IIIa antibody. *Haemophilia* 4:499
50. Meijer K, Sieders E, Slooff MJH, Wolf JTH de, Meer J van der (1998) Effective treatment of severe bleeding due to acquired thrombocytopenia by single dose administration of activated recombinant factor VII. *Thromb Haemost* 80:204
51. Meili EO, Dazzi H, Felten A von (1995) Rekombinierter aktivierter Faktor VII (Novoseven™ Novo Nordisk) zur Blutstillung bei erworbener Hemmkörper-Hämophilie. *Schweiz Med Wochenschr* 125:405–411
52. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR (1997) Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol* 99:542–547
53. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR (1998) A possible mechanism of action of activated factor VII independent of tissue factor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 9:S15–S20
54. Monroe DM, Hoffman M, Allen GA, Roberts HR (2000) The factor VII-platelet interplay: effectiveness of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding in severe thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 26:373–377
55. Papatheodoridis GV, Chung S, Keshav S, Pasi J, Burroughs AK (1999) Correction of both prothrombin time and primary haemostasis by recombinant factor VII during therapeutic alcohol injection of hepatocellular cancer in liver cirrhosis. *J Hepatol* 31:747–750
56. Peters M, Heijboer H (1998) Treatment of a patient with Bernard-Soulier Syndrome and recurrent nosebleeds with recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 80:352
57. Pillay P, Rickard K (2001) NovoSeven® use in liver transplantation in Australia: early experience. Abstracts from the free-paper session and the poster session at the 6th Novo Nordisk Symposium on Treatment of Bleeding and Thrombotic Disorder, Copenhagen

58. Puetz JJ, Bouhasin JD (2001) Use of NovoSeven® in the palliative treatment of an adolescent male with severe haemophilia A, HIV, thrombocytopenia, hepatitis C, and endstage liver disease. Abstracts from the free-paper session and the poster session at the 6th Novo Nordisk Symposium on Treatment of Bleeding and Thrombotic Disorder, Copenhagen
59. Poon MC (2001) The use of NovoSeven® in patients with Glanzmann's thrombasthenia. Programm and abstracts from the 6th Novo Nordisk Symposium on the Treatment of Bleeding and Thrombotic Disorders, Copenhagen
60. Poon MC, Demers C, Jobin F, Wu JWY (1999) Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood* 94:3951–3953
61. Révész T, Arets B, Bierings M, Bos C van den, Duval E (1998) Recombinant factor VIIa in severe uremic bleeding. *Thromb Haemost* 80:353
62. Roberts HR, Monroe DM, Oliver JA, Chang JY, Hoffman M (1998) Newer concepts of blood coagulation. *Haemophilia* 4:331–334
63. Rock G, Wells P (1997) New concepts in coagulation. *Crit Rev Clin Lab Scienc* 34:475–501
64. Santagostino E, Morfini M, Rocino A, Baudo F, Scaraggi FA, Gringeri A (2001) Relationship between factor VII activity and clinical efficacy of recombinant factor VIIa given by continuous infusion to patients with factor VIII inhibitors. *Thromb Haemost* 86:954–958
65. Scharrer I, Großmann R (2000) Erworbene Hemmkörperhäophilie. *Anaesthesist* 49:49–34
66. Schulman S, Bech Jesen M, Varon D (1996) Feasibility by using recombinant factor VIIa in continuous infusion. *Thromb Haemost* 75:432
67. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA (1998) Prospective, randomised trial of two doses of rVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 80:773–778
68. Sørensen B, Johansen P, Sørensen JC, Ingerslev J (2001) Emergency use of NovoSeven® in life-threatening haemorrhagia in patients on oral anticoagulation therapy: monitoring of efficacy by a novel whole blood TEF principle from which velocity and acceleration profiles of clotting can be established. Abstracts from the free-paper session and the poster session at the 6th Novo Nordisk Symposium on Treatment of Bleeding and Thrombotic Disorder, Copenhagen
69. Spannagl M, Frey L (2001) Neue Thrombozytenhemmstoffe. *Anaesthesist* 50:142–149
70. Tengborn L, Petruson B (1996) A patient with Glanzmann thrombasthenia and epistaxis successfully treated with recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 75:981–982
71. Vidarsson B, Onundarson PT (2000) Recombinant factor VIIa for bleeding in refractory thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 83:634–635
72. Vlot AJ, Ton E, Mackaay AJC, Kramer MHH, Gailard CAJM (2000) Treatment of a severely bleeding patient without preexisting coagulopathy with activated recombinant factor VII. *Am J Med* 108:421–423
73. Weiss HJ, Lages B (1988) Evidence for tissue factor-dependent activation of the classic extrinsic coagulation mechanism in blood obtained from bleeding time wounds. *Blood* 42:629–635
74. Welty-Wolf KE, Carraway MS, Miller DL et al. (2001) Tissue factor blockade in experimental acute lung injury. Programm and abstracts from the 6th Novo Nordisk Symposium on the Treatment of Bleeding and Thrombotic Disorders, Copenhagen
75. White B, McHale J, Ravi N, Reynolds J, Stephens R, Moriarty J, Smith OP (1999) Successful use of recombinant FVIIa (NovoSeven®) in the management of intractable post-surgical intra-abdominal haemorrhage. *Br J Haematol* 107:677–678