

Aus der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

Optimierung der hämostaseologischen Situation
herzchirurgischer Patienten durch niedrigdosierte
Applikation von rekombinantem Faktor VIIa

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Angelika Dierksen

2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Alexander Albert

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Hubert Schelzig

Für Helena Dierksen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Hoffmann T., Assmann A., Dierksen A., Roussel E., Ullrich S., Lichtenberg A., Albert A., Sixt S. A role for very low-dose recombinant activated factor VII in refractory bleeding after cardiac surgery: Lessons from an observational study, J Thoracic Cardiovasc Surg. 1. Oktober 2018 (116)

Zusammenfassung

Rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa) wird neben seiner geschützten Indikation überwiegend bei der Therapie von exzessiven Blutungen verwendet. Obwohl der *off-label* Gebrauch von rFVII Bestandteil der aktuellen Leitlinien ist, bestehen vor allem in Bezug auf thromboembolische Komplikationen Sicherheitsbedenken. Wir analysierten sowohl die Sicherheit als auch die Wirksamkeit einer sehr niedrigen Einmal-Dosis des rFVIIa bei herzchirurgischen Patienten mit persistierender Hämorrhagie.

In diese prospektive Kohortenstudie wurden 281 kardiovaskularchirurgische Patienten mit einem hohen intraoperativen Risiko für eine exzessive Blutung eingeschlossen. Die zielgerichtete Substitution basierte auf laborchemischem Echt-Zeit-Monitoring und einem klinischen Scoringsystem für die Blutungsintensität. Die antihämorrhagische Hämotherapie war entsprechend der stufenweisen iterativen Therapie geplant. Patienten, die trotz adäquater Substitution mit spezifischen hämostatischen Präparaten eine anhaltende exzessive Blutung entwickelten (n=167), erhielten eine Einmal-Dosis des rekombinanten aktivierten Faktor VII (vld-rFVIIa, $\leq 20 \mu\text{g}/\text{kg}$). Die Mortalität, die Inzidenz thromboembolischer und anderer Komplikationen als auch hämostaseologische Effizienzparameter sind mit dem *Outcome* der Patienten ohne vld-rFVIIa-Applikation (n=114) verglichen worden.

In der präoperativen Risikostratifizierung stellte sich ein Trend zu einem höheren Mortalitätsrisiko des Patientenkollektivs heraus, das rFVIIa erhalten würde. Aber weder thromboembolische Komplikationen (6,6% mit versus 9,7% ohne vld-rFVIIa Applikation; $p=0,372$), die 30-Tage- (4,4% versus 7,3%; $p=0,418$) oder 1-Jahres-Mortalität (14,4% versus 19,3%; $p=0,325$), Niereninsuffizienz, die Notwendigkeit einer perkutanen Koronarintervention, invasive Beatmungszeit, Hospitalisationsdauer, noch die Re-Hospitalisierungsrate waren bei den Patienten, die vld-rFVIIa erhielten, im Verhältnis zu Patienten ohne rFVIIa-Applikation erhöht. Zudem zeigte sich die Mortalitätsrate bei Patienten mit vld-rFVIIa geringer, auch wenn der Unterschied nicht signifikant war. Vollständiger Blutungsstopp nach vld-rFVIIa-Gabe ohne weiteren Bedarf an antihämorrhagischer Therapie wurde bei 61,3% (Substitutionsstufe 1) und bei 88,6% (Substitutionsstufe 2) der Patienten erreicht. Die Transfusionsmenge von vld-rFVIIa-Patienten mit ausgeprägter Blutung war außerdem ähnlich zu dem Transfusionsbedarf der Patienten ohne exzessive Hämorrhagie. Objektiviert wurde die klinische Wirksamkeit durch laborchemische Tests. Zum Beispiel verkürzte sich die Gerinnungszeit des extrinsischen Wegs signifikant nach vld-rFVIIa-Applikation (Prothrombinzeit $-5\pm 1\text{s}$; Quick $+59\pm 13\%$; CT-EXTEM $-13\pm 11\text{s}$).

Den Ergebnissen dieser prospektiven Studie entsprechend ist die Therapie einer persistierenden exzessiven Blutung bei kardiovaskularchirurgischen Patienten mit vld-rFVIIa sowohl sicher als auch effektiv. Allerdings muss die Transferierbarkeit der Resultate in andere klinische Settings als die Kardiovaskularchirurgie durch weitere Studien untersucht werden.

Summary

Recombinant activated factor VII (rFVIIa) is increasingly used for the treatment of major bleeding beyond its labeled indications. Although off-label use of rFVIIa is incorporated in current guideline recommendations, safety concerns persist predominantly with respect to thromboembolic complications. We analyzed the safety as well as efficacy of single shot rFVIIa at a very low dose in cardiac surgery patients with unabated bleeding.

This prospective cohort study includes 281 cardiac surgery patients at high risk for major hemorrhage during open heart surgery. Goal-directed substitution was based on real-time laboratory testing as well as clinical scoring of bleeding intensity. Antihemorrhagic hemotherapy was scheduled in keeping with stepwise therapeutic iteration. Patients who developed unabated excess bleeding despite substitution with specific hemostatic compounds (n=167) received a single shot of very-low-dose recombinant activated factor VII (vld-rFVIIa, $\leq 20 \mu\text{g}/\text{kg}$). Mortality, the incidence of thromboembolic complications and other safety events as well as hemostatic efficacy parameters were compared with outcomes in patients without administration of vld-rFVIIa (n=114).

Pre-operative risk scoring showed a trend towards higher risk in patients receiving vld-rFVIIa. Neither thromboembolic complications (6.6% with versus 9.7% without vld-rFVIIa administration; $p=0.372$), the 30d- (4.4% versus 7.3%; $p=0.418$) or 1yr-mortality (14.4% versus 19.3%; $p=0.325$), renal insufficiency, need for percutaneous coronary intervention, duration of ventilation, duration of hospital stay, nor re-hospitalization rates were increased in patients receiving vld-rFVIIa as compared to patients without rFVIIa. Furthermore, mortality was lower in patients with vld-rFVIIa, however, the difference did not reach significance. Complete hemostasis after vld-rFVIIa application without any need for further hemostatic treatment was achieved in 61.3% (1st substitution level) and 88.6% (2nd substitution level) of patients. Transfusion requirements in vld-rFVIIa patients with excess bleeding did not exceed transfusion volumes in patients without excessive bleeding. Clinical efficacy could be objectified by laboratory testing, as clotting times of the extrinsic pathway were significantly shortened by vld-rFVIIa administration (prothrombin time $-5\pm 1\text{s}$ / Quick $+59\pm 13\%$; extrinsic clotting time by thrombelastometry $-13\pm 11\text{s}$).

According to our prospective cohort study vld-rFVIIa treatment of excessive bleeding in cardiac surgery patients, when combined with specific and timely restoration of hemostatic reserves, is safe as well as effective. Applicability of the results to clinical settings other than cardiac surgery needs to be studied.

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ACB	Aorto-Coronarer Bypass
ADP	Adenosin-Di-Phosphat
AKE	Aortenklappenersatz
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Aspirin
cAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CCS	Canadian Cardiovascular Society
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomographie
CT-EXTEM	Clotting time in der extrinsischen Hämostase via Thromboelastometrie
CVI	Zerebrovaskulärer Insult
D	Tag
dL	Deziliter
ECLS	Extrakorporales Life Support System
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
et al.	et alii
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
EU	Europäische Union
FVa	Aktivierter Faktor V
FVIIa	Aktivierter Faktor VII
FVIIIa	Aktivierter Faktor VIII
FX	Faktor X
FXIII	Faktor XIII
g	Gramm
GFP	Gefrorenes Frischplasma
GP	Glykoprotein
h	Stunde
HLM	Herzlungenmaschine
IE	Internationale Einheiten
INR	Internatiol Normalized Ratio
KG	Körpergewicht
Kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LAE	Lungenarterienembolie
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
µg	Mikrogramm
m ²	Quadratmeter

MD	Mittlere Differenz
Mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
MIC	Minimalinvasive Chirurgie
min	Minute
MKE	Mitralklappenersatz
ml	Milliliter
N	Anzahl
NOAK	Neues orales Antikoagulanzen
OP	Operation
<i>p</i>	Prüfgröße
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPSB	Prothrombin-Komplex-Konzentrat
rFVIIa	Rekombinanter aktivierter Faktor VII
s	Sekunde
S1	Substitutionsstufe 1
S2	Substitutionsstufe 2
S2nP	Substitutionsstufe 2 nach Priming
S3	Substitutionsstufe 3
STD	Standardisierte Differenz
SUBITO	Speed-Up Bleeding Investigation for Therapeutic Optimization
TAH	Thrombozytenaggregationshemmung
TF	Tissue factor
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRAP	Thrombinrezeptor aktivierendes Peptid
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
UKD	Uniklinik Düsseldorf
vld-rFVIIa	Very-low dose rekombinant aktivierter Faktor VII
vs	versus
vWF	Von-Willebrand-Faktor
y	Jahre

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1 Modell der Wirkweise von FVIIa.....	2
1.2. Die Entwicklung des rFVIIa	3
1.3. Indikationen für die Therapie mit rFVIIa	4
1.3.1. Anwendung bei Patienten mit kongenitaler oder erworbener Hämophilie	4
1.3.2. Anwendung bei Patienten mit kongenitalem Faktor VII-Mangel	5
1.3.3. Anwendung bei Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann.....	6
1.4. <i>Off-label</i> -Therapie mit rFVIIa.....	6
1.4.1. Verwendung in der Kardiovaskularchirurgie	8
1.5. Ziele der Arbeit	8
3. Material und Methoden.....	10
3.1 Studiendesign und Patientendaten	10
3.1.1 SUBITO-Programm	11
3.1.2 Patientengruppen	15
3.2 Datenerfassung und -verarbeitung.....	22
3.3 Statistische Methoden.....	24
4. Ergebnisse	26
4.1 Dosisabhängiges Outcome	26
4.1.1 Präoperative Basischarakteristika der Patienten.....	26
4.1.2 Morbidität und Mortalität nach vld-rFVII-Applikation.....	28
4.1.2.3 Chronometrische <i>Outcome</i> parameter.....	30
4.2 Effizienzanalyse	34
4.2.1. Labordiagnostische Messungen des vld-rFVIIa-Effekts	41
5. Diskussion.....	45
5.1. Schlussfolgerungen	51
7. Literatur- und Quellenverzeichnis	53

1. Einleitung

Perioperative Blutungen treten bei Patienten mit kardiovaskularchirurgischen Eingriffen gehäuft auf. Abhängig davon wie das Blutungsausmaß beurteilt wurde, liegt die Inzidenz der Nachblutung bei annähernd 20 %, wobei ungefähr 2-6% der Blutungen eine Reexploration erforderten. (1-3) Postoperative Blutungen gehören damit zu den häufigsten Komplikationen in der Kardiovaskularchirurgie. (1,4)

Die Blutungen sind dabei multifaktorieller Genese. Neben dem chirurgischen Trauma sind erworbene hämostatische Defekte in Zusammenhang mit der extrakorporalen Zirkulation ursächlich für die Blutungen. (5) Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation, Hypothermie, eine azidotische Stoffwechsellage, hohe Scherkräfte und sowohl die unangemessene Antikoagulation durch Heparin als auch dessen unzureichende Antagonisierung nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses spielen in der Genese der Nachblutungen eine Rolle. (4) Faktoren wie das häufig höhere Alter kardiochirurgischer Patienten und ihre erhöhte Inzidenz an blutungsrelevanten Nebenerkrankungen sowie die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern erhöhen das Risiko einer postoperativen Nachblutung zusätzlich. (1) Vuylsteke et al. (6) entwickelten mit dem *Papworth Bleeding Risk Stratification Score* einen Score zur präoperativen Risikostratifizierung einer postoperativen massiven Blutung.

Konservative Therapieoptionen bei Nachblutungen bilden dabei die Transfusion von Erythrozyten und Thrombozyten, die Substitution der Gerinnungsfaktoren FVIII und XIII und fremdblutsparende Maßnahmen wie die Applikation von Tranexamsäure, Desmopressin und Fibrinogen. Sind die Nachblutungen durch die konventionellen hämostatischen Maßnahmen nicht beherrschbar, kann chirurgisch durch eine Re-Thorakotomie interveniert werden, was allerdings mit einer um das 4-5-fach erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht und mit erhöhten Behandlungskosten verbunden ist. (2,3)

Durch den erhöhten Transfusionsbedarf an Fremdblut und Fremdblutkomponenten entstehen für den Patienten infektiöse und immunologische Risiken. (7) Zudem sind mit einem erhöhten perioperativen

Blutverlust und konsekutiver Substitution eine erhöhte Krankenhausmortalität (8) und ein verringertes Lang-Zeit-Überleben verbunden. (9)

Eine erfolgreiche Blutungsprävention und eine effektive Therapie perioperativer Blutungskomplikationen ist aufgrund dieser Risiken für den Patienten und auch aus ökonomischen Gesichtspunkten dringend notwendig. Aus diesem Grund sind rekombinante aktivierte Gerinnungsfaktoren, wie der rekombinante aktivierte Faktor VII (rFVIIa), die das Potential einer wirksamen Blutstillung besitzen, von besonderem Interesse. Dieser wird mit zunehmender Häufigkeit für die Therapie großer Blutungen angewendet.

1.1 Modell der Wirkweise von FVIIa

Das hämostatische Gleichgewicht beschreibt die dynamische Balance von verschiedenen komplexen Prozessen und Systemen zwischen Hämostase und Fibrinolyse.

Bei einem Endotheldefekt wird unter anderem die primäre Hämostase initiiert. Durch die Wirkung von Endothelin und *platelet activating factor* kommt es zur Vasokonstriktion. Die reduzierte Strömungsgeschwindigkeit im verletzten Gefäß begünstigt die Adenosindiphosphat (ADP)-abhängige Adhäsion von Thrombozyten an der subendothelialen Matrix und die Thrombozytenaktivierung. Dabei werden die Thrombozyten durch den Von-Willebrand-Faktor (vWF) und Faktor VIII stabilisiert und vollziehen eine Formänderung unter Ausbildung von Pseudopodien, sodass die Thrombozyten aggregieren. Währenddessen werden verschiedene Mediatoren wie Serotonin, Thromboxan A₂, Plättchenfaktor-4 und Calciumionen aus den Thrombozytengranula freigesetzt. Über den vWF adhären weitere Thrombozyten an der Gefäßwand. Die Präsentation von negativ geladenen Phospholipiden auf der Membranoberfläche der Plättchen ermöglicht im Laufe der Aktivierung die Adhäsion von Gerinnungsfaktoren aus dem Blutfluss. Der entstehende Thrombozytenpfropf wird dann durch Fibrinbildung stabilisiert und vernetzt.

Durch eine Gefäßverletzung kommen die plasmatischen Gerinnungsfaktoren in Kontakt mit dem vom Endothel gebildeten, extravaskulären *Tissue factor* (TF), der auch als Faktor III oder Gewebsthromboplastin bekannt ist und als im Komplex mit bereits aktiviertem FVII den extrinsischen Gerinnungsweg der

sekundären Hämostase initiiert. Dieser Komplex bietet durch die Aktivierung von Faktor X (FX) an der Zelloberfläche die erste begrenzte Menge an Thrombin (Faktor IIa). Auch wenn diese geringe Menge Thrombin nicht in der Lage ist ein suffizientes Fibringerinnsel zu bilden, aktiviert sie zusätzlich die Thrombozyten am Ort der Verletzung. Auf der aktivierten Thrombozytenoberfläche wird ein Faktor VIIIa/IXa-Komplex (Tenase-Komplex) gebildet, der eine effektive Aktivierung von FX herbeiführt. (10) Dabei liegt FXa in einem Komplex mit dem Kofaktor Va (Prothrombinasekomplex) vor, und wandelt dann riesige Mengen Prothrombin in Thrombin um, sodass daraus ein *Thrombin Burst* resultiert, der an der Stelle des Gefäßdefekts schnell aktiv wird. (11-13) Dieser ist für die Bildung eines stabilen Fibringerinnsels notwendig (14), wobei die Menge und der Anteil an Thrombinbildung mit der Stabilität und Organisation des Fibrinplugs, der widerstandsfähig gegen vorzeitige Fibrinolyse ist, korreliert. (15,16) Seit Mitte der 1980er Jahre ist zudem bekannt, dass FVIIa nicht nur in Gegenwart von TF prokoagulatorisch wirkt, sondern auch in dessen Abwesenheit unter Zusatz eines Gemisches von Calciumionen und Phospholipiden zu einer Verkürzung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) führt. (17) Allerdings beinhaltet das zirkulierende Plasma nur eine Spur an FVII, sodass eine derartige Reaktion in vivo unter physiologischen Umständen nicht auftreten kann. (18)

Durch die zudem auch antikoagulatorischen Eigenschaften des Thrombins, indem es unter anderem Protein C aktiviert, das wiederum die Gerinnungsfaktoren FVa und FVIIIa inaktivieren kann, bleibt die Gerinnung lokal beschränkt. (19)

1.2. Die Entwicklung des rFVIIa

Nach Erfahrungen mit der Aufreinigung von FVIIa aus humanem Plasma, konnte unter anderem von Thim et al. (21) gezeigt werden, dass der humane FVIIa von renalen Babyhamsterzellen exprimiert werden kann. (22) Zu dieser Zeit war die hämostatische Wirksamkeit des rFVIIa bereits von Hedner et al. (23) bewiesen.

Am 9.03.1988 wurde der gentechnisch hergestellte rFVIIa erstmalig bei einem Patienten mit schwerer Hemmkörper-Hämophilie erfolgreich bei einer offenen

Synovektomie des Kniegelenks am Karolinska Hospital, Stockholm, Schweden verwendet. (24, 25) Die zweite Therapie mittels rFVIIa bei einer lebensbedrohlichen, retropharyngeale Blutung eines Patienten mit hohem Antikörpertiter fand im Mai 1988 in Chapel Hill, NC, USA statt. (26) Daraufhin erhielten 20 sehr kranke Hämophilie-Patienten mit Antikörpern eine zielführende rFVIIa-Applikation ohne dass Nebenwirkungen beobachtet wurden. (27) Seit 1996 ist rFVIIa in Deutschland, kurz darauf auch in den USA (1999) und Japan (2000), für Patienten mit kongenitaler oder erworbener Hemmkörper-Hämophilie zugelassen. (28) Die Erweiterung der Indikation auf die heute noch gültigen vier Zulassungen für die Therapie mit rFVIIa erfolgte 2004. (29)

1.3. Indikationen für die Therapie mit rFVIIa

Der rFVIIa, der durch Transfektion des humanen Faktor VII-Gens in gezüchteten Hamsterzellen produziert wird, ist kommerziell als NovoSeven® (Wirkstoff: Eptacogum alfa, Novo Nordisk, Bagsværd, Dänemark) erhältlich. Seine Zulassung gilt für folgende Indikationen (30):

- A) Behandlung oder Prävention einer Blutung bei Patienten mit Hemmkörper-Hämophilie A oder B, die jeweils Antikörper gegen die Faktoren VIII oder IX besitzen
- B) Behandlung oder Prävention einer Blutungsepisode bei Patienten mit erworbener Hämophilie
- C) Behandlung oder Prävention einer Blutungsepisode bei Patienten mit kongenitalem Faktor VII (FVII)-Mangel
- D) Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann, die eine verminderte oder erloschene Reaktion auf Thrombozytentransfusionen zeigen. (31)

Während die Effektivität für diese Erkrankungen bereits belegt ist, fehlt es bisher an einem optimalen Dosierungsregime.

1.3.1. Anwendung bei Patienten mit kongenitaler oder erworbener Hämophilie

Bei Patienten mit Hämophilie läuft der initiale Schritt der Hämostase, der die Formation eines FVIIa-TF-Komplex und die Thrombinbildung beinhaltet, regulär ab. (13) Dennoch tritt der Verstärkermechanismus durch die Aktivierung des FX auf der thrombinaktivierten Thrombozytenoberfläche nicht ein, da ein Mangel am

FVIIIa/FIXa-Komplex besteht, sodass der *Thrombin Burst* ausbleibt. Daher sind die entstehenden Fibringerinnsel nicht ausreichend stabil und können leicht durch normale fibrinolytische Prozesse aufgelöst werden. Dies stellt die pathophysiologische Grundlage für die erhöhte Blutungstendenz hämophiler Patienten dar.

Der rFVIIa dagegen sorgt für eine effektive Hämostase-Reaktion in über 90% der Patienten mit Hemmkörper-Hämophilie. (32, 33) Diese hohe Erfolgsquote und Wirksamkeit von rFVIIa ist durch den Bypass-Effekt erklärbar. (34) Durch die supraphysiologischen, therapeutischen Konzentrationen an rFVIIa bindet dieser nach Initiierung der Gerinnungskaskade direkt an die Phospholipidstrukturen der Thrombozytenoberfläche und führt so zur Aktivierung von FX. Die darauffolgende Thrombinbildung erfolgt ohne die bei Hämophiliepatienten entweder fehlende Aktivierung von FVIII und FIX oder durch Auto-Antikörper inhibierten Gerinnungsfaktoren bei erworbener Hemmkörper-Hämophilie. (35)

Seit der Zulassung wurden 90-120µg/kg als Standarddosierung angesehen, die alle 2-3 Stunden bis zum Sistieren der Blutung verabreicht werden. (36) Allerdings unterliegt die tatsächliche Dosierungsstufe, das Intervall und die Dauer der Behandlung zwischen den einzelnen Kliniken erheblichen Schwankungen.

1.3.2. Anwendung bei Patienten mit kongenitalem Faktor VII-Mangel

Ein offensichtlicher Einsatz des rFVIIa liegt in der Therapie eines kongenitalen FVII-Defizits. Bei diesen Patienten fungiert rFVIIa als Substitutions-Therapie für den fehlenden FVII, sodass die Dosis bei diesen Patienten deutlich geringer gewählt werden kann als bei Patienten mit Hämophilie oder Thrombozytenfunktionsstörungen. Unter Berücksichtigung dieses Sachverhaltes konnten Patienten bereits mit Dosierungen von 13,3 – 22µg/kg KG pro Injektion erfolgreich therapiert werden. Dabei lag das Intervall im Falle mehrerer Injektionen zwischen 1-18 h. (37,38) Laut Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) liegt die Dosierungs-Breite für Erwachsene und Kinder für die Behandlung einer Blutung bei 15-30 µg/kg Körpergewicht (KG) bei einem Wiederholungsintervall von 4-6 h bis die Blutstillung einsetzt. Bei pädiatrischen Patienten (<12 Jahre alt) mit kongenitalem FVII-Mangel kann

rFVIIa auch als Lang-Zeit-Prophylaxe genutzt werden. Dabei sind die Dosis und das Intervall von der klinischen Reaktion abhängig und sollten individuell für jeden Patienten angepasst werden. (29)

1.3.3. Anwendung bei Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann

Patienten, die an der Thrombasthenie Glanzmann-Naegeli leiden, zeigen eine Resistenz gegenüber Thrombozytentransfusionen. Dies liegt an einer Synthesestörung des Glykoproteins (GP) Ib/IV/V, respektive GP IIb/IIIa der Thrombozytenmembran. Dabei liegt eine Mutation des Glykoproteins zugrunde.

Der Gebrauch von rFVIIa im Falle einer Therapierefraktärität gegenüber Thrombozytenkonzentrationen (39) oder vor einem operativen Eingriff (40) hat bei Patienten nur teilweise Erfolg gezeigt. Eine angewendete Dosierung liegt bei 90-110 µg/kg, die in 90-Minuten-Intervallen, wenn nötig, wiederholt wurde. Gleichwohl wurden auch höhere Dosierungen bis zu 270 µg/kg KG appliziert, sobald die Standarddosis nicht ausreichend effektiv war. (41)

1.4. *Off-label*-Therapie mit rFVIIa

Der erweiterte Einsatz von rFVIIa führte dazu, dass er über seine angegebene Indikation hinaus für die Therapie schwieriger, therapierefraktärer und lebensbedrohlicher Blutungen verwendet wird. (42) Kontroversen entstehen einerseits durch seine belegte antihämorrhagische Wirkung und andererseits durch die unerwünschten Ereignisse, die möglicherweise aufgrund eines positiven Publikationsbias nicht vollständig erfasst sind. (43,44) Die meisten verfügbaren Studien zeigen aufgrund der niedrigen Patientenanzahl eine geringe Validität. Während zur hämostatischen Effektivität des rFVIIa bei nicht-Hämophilie-Patienten massig Nachweise bestehen, gibt es offene Fragen bezüglich des geeigneten Monitorings, der Leitlinien für den Einsatz bei *off-label*-Indikationen und der Integration der Transfusionstherapie. (45-47) Ferner ist Klarheit darüber notwendig wie rFVIIa in den Gesamtkontext des intraoperativen Blutungsmanagements einzubetten ist. Zurzeit existiert eine große Variabilität: Prophylaktische Applikation, frühzeitiger therapeutischer Gebrauch nach dem Eintreten einer Blutung oder auch als letzte Option bei prolongierter Blutung.

Darüber hinaus ist die verwendete Dosierung in verschiedenen Studien sehr variabel. Viele Forscher wählten eine hohe Dosierung von näherungsweise 90 µg/kg, die sich innerhalb der anerkannten Indikationen von rFVIIa als sicher herausgestellt hat. (48) Allerdings schützt der Mangel an Faktor VIII bei der Hemmkörper-Hämophilie möglicherweise vor thromboembolischen Ereignissen, was bei traumatischen Blutungen ohne präexistentes Gerinnungsdefizit nicht der Fall sein könnte.

Seitdem rFVIIa 1999 bei einem Patienten mit lebensbedrohlicher, massiver Koagulopathie in Folge einer Schussverletzung erfolgreich eingesetzt worden ist (49), berichten zahlreiche *Case Reports* und kleine klinische Studien über dessen Effektivität in einem breiten Einsatzgebiet. Dazu gehören unter anderem auch die Thrombozytopenie, *in vitro* (50) als auch klinisch (51), funktionelle Thrombozytendefekte (52) und Lebersversagen mit konsekutiver orthotroper Lebertransplantation (53). Ferner konnte die rFVIIa-Effektivität bei der Prävention chirurgischer Blutungen unter anderem von Friederich et al. (54), durch eine retrospektive Analyse beim Management von Patienten mit massiver, unkontrollierbarer Hämorrhagie (55) und bei der Therapie Trauma-assoziiierter Blutungen (56) nachgewiesen werden. Andere Studien zeigten den Nutzen von rFVIIa bei der Bewältigung von hämostatischen Defekten, die ihre Ursache in unterschiedlichen Antikoagulantien hatten. Dabei waren Fondaparinux (57) sowie niedermolekulares Heparin (58), Warfarin (59) als auch die direkten Thrombininhibitoren wie Lepirudin (60) und Hemmer des Tissue-Faktor-FVIIa-Komplexes (61) mitinbegriffen.

Eine weitere Gruppe, bei der die Therapie mit rFVIIa evaluiert worden ist, sind Patienten mit akuten, intrazerebralen Blutungen. In einer 2005 von Mayer et al. (62) publizierte Studie konnte beobachtet werden, dass sich das computertomographisch eruierebare, intrazerebrale Blutvolumen der rFVIIa-Patienten im Vergleich zu den Placebo-Patienten dosisabhängig (40, 80 oder 160 µg/kg KG) signifikant vermindert hat. Eine später veröffentlichte Phase III- Studie brachte mit dem Nachweis einer reduzierten Hämatomprogression in der Computertomographie (CT) der rFVIIa-Patienten ähnliche Ergebnisse. (63)

Bei einer Multicenter-Studie mit 701 Patienten, die eine rFVIIa-Applikation erhielten, konnten MacLaren et al. (45) zeigen, dass die überwiegende Mehrheit der Verwendung mit 92% nicht-indikationsgeschützt war.

1.4.1. Verwendung in der Kardiovaskularchirurgie

Zum Einsatz von rFVIIa in der Kardiovaskularchirurgie liegen zum Großteil Einzelfallberichte (64-66) oder Fallserien (67-70) vor, die folglich einem positiv besetzten Publikationsbias unterliegen. Zudem wurden bisher keine großen randomisierten, placebokontrollierten Studien zur Sicherheit oder zur Wirksamkeit von rFVIIa in der Blutungstherapie nach kardiochirurgischen Interventionen durchgeführt.

Es liegen lediglich einige randomisierte, kontrollierte, häufig retrospektive Untersuchungen mit geringer Patientenzahl vor. (71-74)

Insgesamt zeigt sich eine große Streubreite der Dosierung von 10µg/kg KG (72) - 160µg/kg KG. (74) Zudem ist weder die Häufigkeit der rFVIIa-Injektion noch der Applikationszeitpunkt von rFVIIa einheitlich geregelt. Auch die Entscheidungsgrundlage zur rFVIIa-Therapie ist in den Publikationen nicht abschließend geklärt. Dabei scheinen die Operationsart, hämostatische Defizite und die klinische Beurteilung wichtige Faktoren darzustellen, auch und gerade wegen möglicher auftretender Komplikationen.

Bei Hochrisiko-Patienten stellt rFVIIa laut der Studie von Chapman et al. (75) kein erhöhtes Komplikationsrisiko dar, was sowohl die thromboembolischen Ereignisse als auch die Mortalität angeht. Perspektivisch könnten diese Patienten von dem rFVIIa-Einsatz profitieren. Dem widerspricht allerdings die Arbeitsgruppe um Alfirevic (76), die 2014 publizierte, dass die rFVIIa-Applikation im allgemeinen kardiochirurgischen Patientenklintel mit einer erhöhten Mortalität und renalen Morbidität assoziiert ist.

2008 titulierten Karouti et al. (77), dass die Effektivität von rFVIIa bei frühzeitiger Applikation und in einem Setting von adäquater Menge an zirkulierenden Gerinnungsfaktoren verbessert werden könnte und dann auch mit einem verringerten Transfusionsbedarf assoziiert ist und eine Vergesellschaftung mit einer verminderten oder erhöhten Komplikationsrate durch rFVIIa entfällt.

1.5. Ziele der Arbeit

Der Einsatz von rekombinantem aktiviertem Faktor VII zur hämostaseologischen Therapieoptimierung in der Kardiovaskularchirurgie wird aufgrund möglicher

Komplikationen kontrovers diskutiert. Daher wurde die postoperative Morbidität und Mortalität nach niedrig dosierter rFVIIa-Applikation durch Akquise relevanter Daten evaluiert.

Zudem findet das hämostaseologische Echt-Zeit-Monitoring seinen Weg auch in das operative Setting und in die Leitlinien. (78-80) Trotzdem geben die meisten Studien zur Blutungstherapie mit rFVIIa keine detaillierten Informationen über den Gerinnungsstatus des Patienten vor der rFVIIa-Applikation. Dementsprechend besteht eine Ambiguität, die sowohl die Art des hämostaseologischen Defizits, das mit rFVIIa therapiert wird, als auch den Effekt von rFVIIa und anderer hämostaseologischer Komponenten betrifft.

In dieser Studie basiert die Substitution des Gerinnungsdefizits auf Echt-Zeit-Tests von therapeutisch relevanten Hämostaseparametern. Gemäß dem *Speed-Up Bleeding Investigation for Therapeutic Optimization* (SUBITO)-Konzept erhielten Patienten mit persistierender exzessiver Blutung nach Komplettierung ihres Substitutionsdefizits unverzüglich eine Intervention mit *very-low dose* (≤ 20 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$) *rFVIIa* (vld-rFVIIa). Diese „*hit gently and early*“-Strategie wurde durch den Vergleich von mit vld-rFVIIa therapierten Patienten und Patienten, die keine rFVIIa-Therapie erhalten haben ansonsten aber identisch therapiert worden sind, auf Sicherheit und Effizienz getestet.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientendaten

Die Grundlage dieser prospektiven, observativen, kontrollierten Studie bildeten die Daten von 1180 kardiochirurgischen Patienten, die in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf im Zeitraum von August 2013 bis Dezember 2014 operiert worden sind. Dabei wurde das perioperative Gerinnungsmanagement systematisch durch das klinikintern etablierte SUBITO (*Speed-Up Bleeding Investigation For Therapeutic Optimization*) - Programm gesteuert.

Unter diesen 1180 Patienten erfüllten n=281 die Kriterien für ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Ein hohes Risiko für eine schwerwiegende Blutung ist definiert durch das Auftreten von einem oder mehrerer der folgenden Kriterien:

A) Operationsart: Aortenchirurgie, Herztransplantation, Implantation eines *ventricular assist device*, Ross-Operation

B) präoperative Endokarditis

C) Gerinnungsstatus: profibrinolytischer Status (D-Dimere >4,5 mg/L) oder gesteigerte Fibrinolyse mit Verschlechterung der Thrombozytenfunktion (D-Dimere > 1,46 mg/L plus *thrombin receptor activating peptide* (TRAP) induzierte Aggregation <20) vor Protamin-Applikation

D) Intraoperativer Verlauf mit dem Risiko einer übermäßigen Blutung und damit assoziierten Komplikationen (z.B. ungewöhnlich lange kardiopulmonale Bypass-Zeit, übermäßiges chirurgisches Trauma wie im Falle einer Rezidiv-Operation, hämodynamischen Verschlechterung mit einer geringen Toleranz für eine Rezidiv-Operation oder transfusionsbedingte Volumenüberladung).

Von den 281 Patienten mit hohem Risiko für eine übermäßige Blutung erhielten n=167 vld-rFVIIa und n=114 nicht. Der klinische Verlauf wurde zwischen diesen beiden Gruppen verglichen.

Das Patientenkollektiv bestand aus 195 Männern (69,39 %) und 86 Frauen (30,6 %) im Alter von 19 bis 88 Jahren (mittleres Alter $66 \pm 0,8$ Jahre).

3.1.1 SUBITO-Programm

Um die hämostaseologische Therapie kardiochirurgischer Patienten zu optimieren, wurde am Universitätsklinikum Düsseldorf in Kooperation des Instituts für Hämostaseologie, Hämotherapie und Transfusionsmedizin mit den Kliniken für Kardiovaskuläre Chirurgie und Anästhesiologie das SUBITO-Programm entworfen und etabliert. Dieses ermöglicht in enger Kommunikation der drei Abteilungen eine früh einsetzende, systematische und dennoch individuelle, defizienz-orientierte Gerinnungstherapie. Dabei ist die zügige Verabreichung der jeweiligen Hämotherapiekomponenten mit möglichst geringer Volumenbelastung von hohem Wert. Zielgebend ist im Sinne der iterativen Therapie die schrittweise Annäherung an eine Hämostase-Optimierung im Wundbereich ohne systemisch eine länger anhaltende Hyperkoagulabilität herbeizuführen.

3.1.1.1 SUBITO-Ablauf

Der SUBITO-Ablauf (Abb. 1) verläuft standardisiert und beinhaltet unter anderem repetitive Beurteilungen der intraoperativen Blutung, bzw. des Risikos für das Auftreten einer Blutung und die daraus erforderlichen therapeutischen Konsequenzen. Die intraoperative klinische Beurteilung der Hämostase basiert auf einem pragmatischen Blutungsscore, der folgendermaßen unterteilt wird:

- 1 = Blutstillung tritt ein
- 2 = verstärkte Blutung mit Koagelbildung
- 3 = massive Blutung und fehlende Koagelbildung

Präoperativ findet bei jedem Patienten eine Evaluation seines individuellen Blutungsrisikos anhand von folgenden Parametern statt: Blutbild, klinische Chemie, renale und hepatische Funktion, Gerinnung und Thrombozytenfunktion. Daneben werden auch die Allgemein-, Medikamenten- sowie Blutungsanamnese, Diagnose, Operationsart und patientenspezifische Informationen wie Körpergewicht und Plasmavolumen berücksichtigt. Als wichtige intraoperative Risikofaktoren für eine Blutung fließen die Operations- und HLM-Zeit in die Risikostratifizierung ein.

Hämostaseologische Laborwerte werden zu Beginn und am Ende jeder Operation kurz vor der Protamingabe und unmittelbar nach jedem Hämotherapiezyklus erhoben und für die Planung einer vorausschauenden Hämotherapie eingesetzt. Nach Heparinantagonisierung erfolgt während des Abgangs von der extrakorporalen Zirkulation, wenn nötig, die erste Substitution (S1) mit anschließender labordiagnostischer sowie klinischer Reevaluation der Hämostaseparameter. Auf dieser Grundlage wird entschieden, ob ausreichende Blutstillung erreicht worden oder weitere zielgerichtete Hämotherapie notwendig ist.

Für die Beurteilung des D-Dimer Levels (Innovance® D-Dimer) und der Prothrombinzeit (Thromborel® S) als auch für die Faktor XIII-Aktivität (Berichrom® Factor XIII), alle vom BCS XP System (Siemens Healthcare Diagnostic Products, Marburg, Germany), wurden konventionelle Labormethoden genutzt. Viskoelastische Tests wurden durch Thromboelastometrie (ROTEM®, Delta, r ex-TEM, fib-TEM (TEM International, München, Deutschland)) für die Beurteilung der Gerinnungszeit im extrinsischen Weg (CT-EXTEM) und die Fibrinogenfunktion (FIBTEM Maximum der Gerinnselstabilität bei 5/10 min) durchgeführt. Der Thrombozytenfunktionstest (Multiplate® ADPtest, TRAPtest (Roche, Rotkreuz, Schweiz)) basiert auf der *area under the curve* nach Stimulation mit Thrombinrezeptor-aktivierendem Peptid (TRAP) (unter dem Normalwert 79) oder Adenosindiphosphat (ADP) (unter dem Normalwert 54). Für die Erfassung der Thrombozytenzahl und des Kreatinins wurden konventionelle Routinelabortests verwendet.

Klinik / OP

Labor

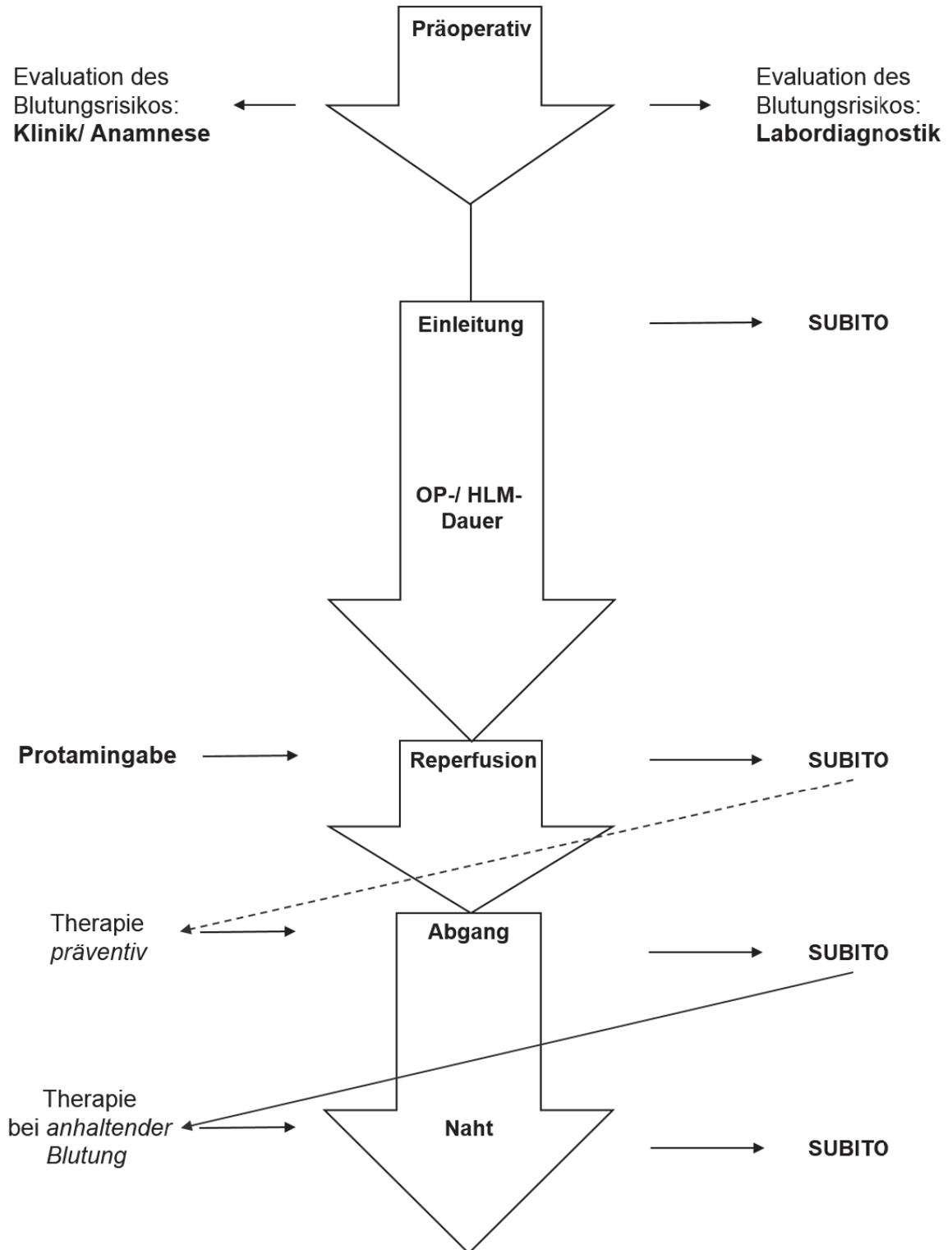


Abb. 1: Prä- und intraoperativer SUBITO-Ablauf. SUBITO stellt den Zeitpunkt der labordiagnostischen Evaluation der Blutungsparameter dar, die wegweisend für die defizienzorientierte Hämotherapie ist.

OP=Operation, HLM=Herzlungenmaschine, SUBITO= Speed-Up Bleeding Investigation for Therapeutic Optimization

3.1.1.2 Therapiealgorithmus

In unserem SUBITO-Programm resultiert aus den zuvor genannten hämostaseologischen Parametern kombiniert mit den individuellen Gegebenheiten (z.B. Vorerkrankung, Operationsart, Dauer der Operation bzw. des kardiopulmonalen Bypasses, Patientengewicht und Plasmavolumen) eine hämostaseologische Statusbeschreibung, die die intraoperative klinische Bewertung mitberücksichtigt. Echt-Zeit-Messung der Hämostase erlaubt zielgerichtete Hämotherapie, die durch klinische Einstufung verifiziert wird. Das System erfüllt die Anforderungen die Hämostase zu komplettieren durch eine schrittweise Iteration.

Zudem beruht die antihämorrhagische differenzierte Therapie mit spezifischen Komponenten auf einem standardisierten Algorithmus. Physiologische Prinzipien beachtend ist die Abfolge der Substitution mit den verschiedenen Komponenten vorgegeben. Unter Beachtung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses wird rFVIIa nur appliziert, wenn nach der ersten Substitution weder ein Blutungsrückgang zu verzeichnen ist, noch eine Revisions-Indikation oder ein speziell erhöhtes Thrombose-Risiko besteht.

Prophylaktisch wird lediglich Tranexamsäure (Cyklokapron® Pfizer Pharma, Münster, Deutschland) zu Beginn der Operation verabreicht. Auf die intravenöse Bolusinjektion von 10 mg/kg folgt eine kontinuierliche Infusion mit einer Rate von 8 mg/kg/h. Der kardiopulmonale Bypass wird mit einem weiteren Bolus von 10 mg/kg vorbereitet. Nach der Heparinantagonisierung mittels Protamin werden sowohl eine Azidose und Hypokalzämie als auch eine mögliche Hypothermie konsequent behandelt, bevor spezifische hämostaseologische Komponenten appliziert werden. Die Indikation für die Verabreichung dieser spezifischen Komponenten ist auf die folgenden Kriterien beschränkt: A) Desmopressin (Minirin® Ferring, Kiel, Deutschland): eine gemäß der Thrombozytenaggregometrie gestörte primäre Hämostase, wobei die Indikation für eine Thrombozytenkonzentrattransfusion nicht gegeben ist.

- B) Thrombozytenkonzentrate: eine laut Aggregometrie verringerte Thrombozytenfunktion
- C) Fibrinogenkonzentrat (Haemocomplettan® P1/2g CSL Behring, Marburg, Deutschland): ein reduziertes Maximum der Gerinnselstabilität bei 10 Minuten (FIBTEM-A10)
- D) Prothrombin-Komplex-Konzentrat PPSB (Octaplex® 500 I.E. Octapharma, Vienna, Österreich / Cofact® 500 I.E. Sanquin, Amsterdam, Niederlande): prolongierte CT-EXTEM-Werte
- E) Faktor XIII Konzentrate (Fibrogammin® 250/1250 CSL Behring, Marburg, Deutschland): reduzierte Faktor XIII Aktivität

Bei der ersten therapeutischen Iterationsstufe (S1) wird die hämostaseologische Substitution als Blutungsprävention unverzüglich nach der Protaminapplikation durchgeführt. Im Gegensatz dazu sind die Substitutionen auf weiteren Stufen ausschließlich im Falle einer refraktären Blutung indiziert.

Während der chirurgischen Blutstillung bleibt die Blutung für 10-15 min nach Komplettierung des Substitutionszyklus unter Beobachtung. Im Falle einer unverminderten massiven Blutung (*bleedingscore* = 3) wird die Ausweichmöglichkeit einer vld-rFVIIa-Applikation ausgewählt. rFVIIa (NovoSeven® Novo Nordisk, Bagsværd, Dänemark) wird in einer Dosis von ≤ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (1 mg für Patienten mit einem Körpergewicht < 100 kg, andernfalls 2 mg) verabreicht, unmittelbar danach wird eine Blutentnahme zur hämostaseologischen Reevaluation durchgeführt. Patienten mit einem Blutungsscore <3 werden unter chirurgischer Blutstillung provisorisch überwacht während die auf die Substitution folgenden Hämostase-Tests ablaufen. Bei vorliegenden Testresultaten (<20 min) wird die Blutungsintensität neu spezifiziert. Im Falle eines Blutungsscore >1 wird die therapeutische Iteration mit darauffolgender klinischer und labordiagnostischer Beurteilung fortgesetzt.

3.1.2 Patientengruppen

Um sowohl das dosisabhängige Outcome nach rFVIIa-Applikation als auch die Effektivität dieses Faktors einschätzen zu können, wurde das Patientenkollektiv auf zwei unterschiedliche Arten in Gruppen eingeteilt.

3.1.2.1 Dosisabhängige Analyse im Zwei-Gruppen-Vergleich

Zur Beurteilung der Wirkung und anwendungsbezogenen Komplikationen von rFVIIa wurde das Patientenkollektiv unterteilt in a) Patienten, die einmalig eine intravenöse rFVIIa-Applikation in einer Dosis von $\leq 20 \mu\text{g/kg KG}$ erhalten haben (n=167) und b) Patienten, die nicht mit rFVIIa therapiert worden sind (n=114). Diese beiden Patientengruppen wurden einander für die Analysen gegenübergestellt.

Zur prä- und intraoperativen Risikostratifizierung wurden relevante Patientencharakteristika und Risiko-Scores [Tabelle 1 und 2] beider Gruppen erhoben und statistisch ausgewertet. Dabei ergaben sich mit Ausnahme der präoperativen Ejektionsfraktion und des operativen Eingriffs im Sinne von ACB-Operation, kombinierte Aortenchirurgie und LVAD-Implantation keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Parameter.

Tabelle 1: Prä- und intraoperative Charakteristika der Patienten *mit* (n=167) und *ohne* (n=114) intraoperative, niedrig-dosierte rFVIIa-Applikation.

Charakteristikum	rFVIIa	Kein rFVIIa	p-Wert
Allgemein			
Alter (y)	66,8 \pm 1,0	65,5 \pm 1,2	0,2706
Weiblich (%)	33,51	26,32	0,2357
Body mass index (kg/m ²)	26,91 \pm 0,43	27,09 \pm 0,47	0,5946
EuroSCORE (%)	10,83 \pm 1,05	8,35 \pm 0,88	0,2020
Myokardinfarkt (%)	27,54	34,21	0,2374
Arterielle Hypertonie (%)	64,67	58,77	0,3197
Vorhofflimmern (%)	29,94	23,68	0,2773
LVEF < 30% (%)	7,78	22,81	0,0007
Angina pectoris (CCS 4) (%)	4,19	7,89	0,2007
Pulmonale Hypertonie (%)	4,19	10,53	0,0516
COPD (%)	13,77	17,54	0,4031
Diabetes mellitus Typ II (%)	23,95	26,32	0,6752
Kreatinin ≥ 2 mg/dl (%)	12,57	8,77	0,3404

INR	1,16 ± 0,02	1,2 ± 0,02	0,2922
cAVK (%)	11,38	13,61	0,7109
pAVK (%)	5,99	9,65	0,2586
Koagulopathie (%)	0,60	1,75	0,5681
Antikoagulative Medikation			
ASS (%)	43,71	56,14	0,0517
Doppelte TAH (%)	13,17	14,91	0,7267
NOAK (%)	3,59	4,39	0,7618
Phenprocoumon (%)	13,17	10,53	0,5787
Heparin (%)	17,37	19,30	0,7530
Blutungsrisiko			
Gering (%)	3,59	7,89	0,1747
Mittel (%)	55,09	57,89	0,7136
Hoch (%)	41,32	34,21	0,2616
Operations-Art			
Isolierte ACB (%)	18,56	28,95	0,0441
Isolierte AKE (%)	15,57	12,28	0,4899
Kombinierte AKE (%)	14,37	16,67	0,6160
Isolierte MKE/MIC MKE (%)	6,59	7,89	0,8139
Kombinierte MKE/MIC MKE (%)	8,98	4,39	0,1626
Isolierte Aorten Chirurgie (%)	4,79	5,26	1,0000
Kombinierte Aorten Chirurgie (%)	20,96	9,65	0,0135
Herztransplantation (%)	1,20	0,88	1,0000
LVAD (%)	3,59	10,53	0,0253
Sonstige (%)	5,39	3,51	0,5715

Operative Parameter			
ECLS, präoperativ (%)	2,40	6,14	0,1276
Notfall-Eingriff (%)	7,78	6,14	0,6452
Vorherige Herz-Operation (%)	18,56	11,40	0,1323
Aktive Endokarditis (%)	8,38	7,02	0,8220
Operationsdauer (min)	273,9 ± 7,3	252,3 ± 6,9	0,0537
HLM-OP (%)	91,62	86,84	0,2322
HLM-Zeit (min)	158,1 ± 5,6	139,8 ± 5,5	0,0909

ACB=Aortokoronarer Bypass, AKE= Aortenklappenersatz, ASS= Aspirin, cAVK= Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, CCS= Canadian Cardiovascular Society, COPD=Chronic Obstructive Pulmonary Disease, ECLS=Extrakorporales Life Support System, EuroSCORE=European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, INR=International Normalized Ratio, kg/m²=Kilogramm/Quadratmeter, LVAD= Left Ventricular Assist Device, LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MIC= Minimalinvasive Chirurgie, min=Minute, MKE=Mitralklappenersatz, NOAK= Neues orales Antikoagulant, pAVK= Periphere arterielle Verschlusskrankheit, TAH= Thrombozytenaggregationshemmung, y=Jahre

3.1.2.2 Effizienz bei klinisch anhaltender Blutung

Für die Bewertung der Effizienz des rFVIIa wurden die Patientendaten des Patientenkollektivs ausgewertet, bei denen nach der ersten hämotherapeutischen Substitution (S1) keine Hämostase eingesetzt hat (n=212), sodass die hämostaseologische Ausgangssituation der Patientengruppen vergleichbar war. Die miteinander verglichenen Patientengruppen haben daraufhin a) einmalig eine rFVIIa-Applikation erhalten (n=119) oder b) keine rFVIIa-Applikation erhalten (n=93) (s. Abb. 2: Substitutionsalgorithmus). Kam es weiterhin zu keiner befriedigenden Gerinnungssituation, wurden erneut Hämotherapeutika substituiert (S2) mit möglicher anschließender rFVIIa-Applikation, was auch für eine in einigen Fällen durchgeführten dritten Substitution (S3) galt.

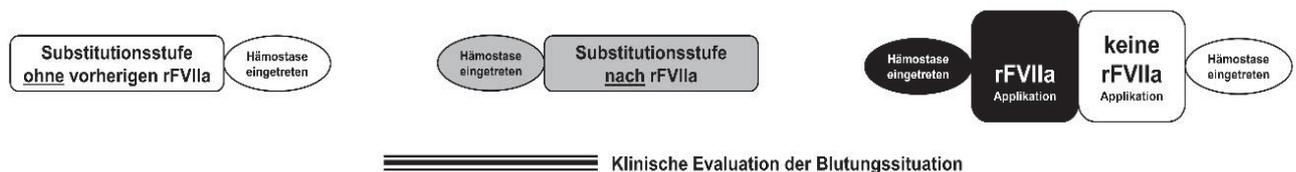
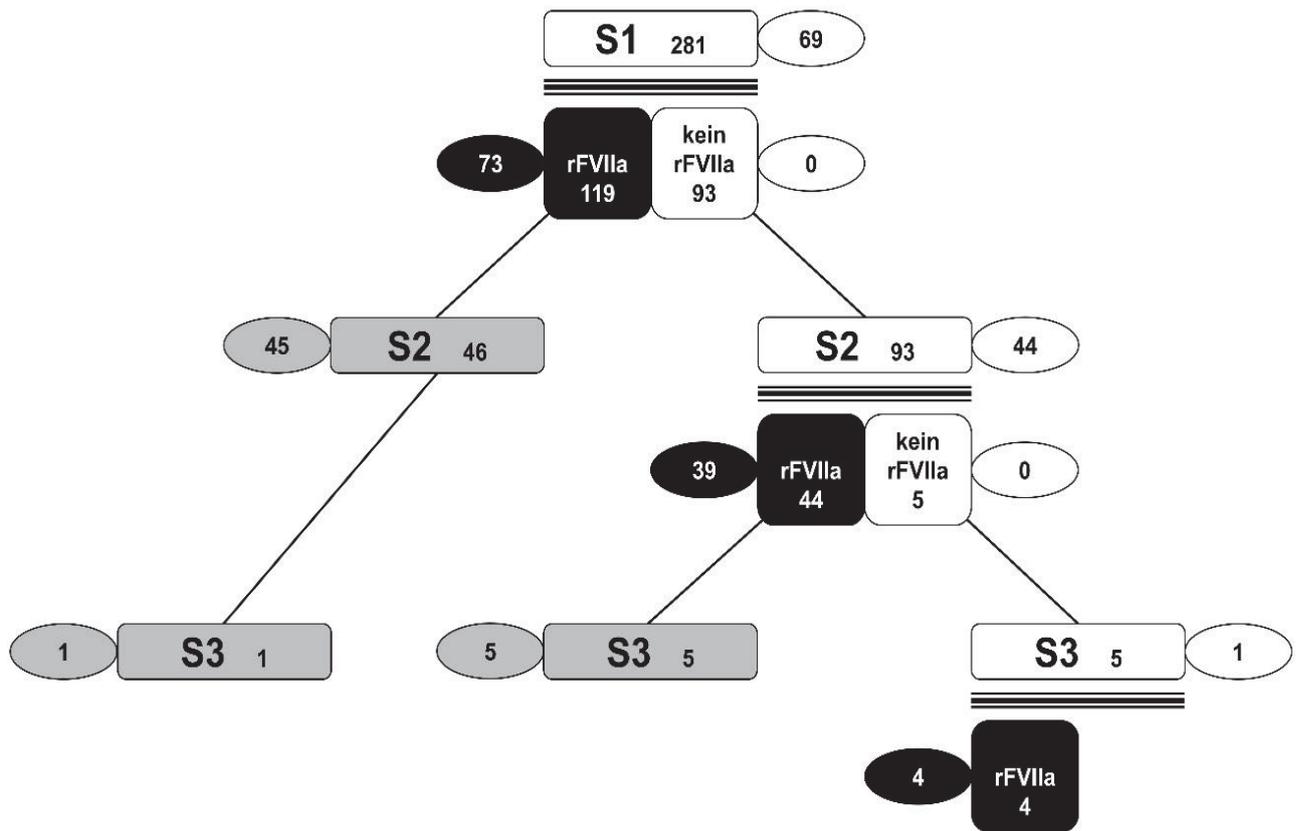


Abbildung 2: Individualisierte iterative Hämotherapie. Die Substitutionen (S1-S3) als spezifische prokoagulatorische Hämotherapeutika werden nach repetitiver Echt-Zeit-Labordiagnostik verabreicht (s. Methoden für weitere Details). Nach jeder Substitution wird die Effektivität klinisch bewertet: (I) Hämostase ist erreicht – in den der jeweiligen Substitution „Sx“ dazugehörigen Ovalen ist die Patientenanzahl abgebildet, (II) Reduzierte Blutungsneigung mit bisher nicht eingetretener Hämostase – in den weißen Quadraten ist die Patientenanzahl abgebildet, (III) schwere Blutung mit erforderlicher rFVIIa-Intervention – in den schwarzen Quadraten ist die Patientenanzahl abgebildet (die schwarzen Ovale zeigen die Anzahl der Patienten mit Hämostase nach rFVIIa-Applikation).

rFVIIa=rekombinant aktivierter Faktor VII, S1=Substitutionsstufe 1, S2=Substitutionstufe 2, S3=Substitutionsstufe 3

Auch in diesem Patientenkollektiv sind die relevanten prä- und intraoperativen Patientencharakteristika und Risiko-Scores [Tabelle 2] mit nachfolgendem Ergebnis analysiert worden:

Tabelle 2: Prä- und intraoperative Charakteristika der Patienten mit anhaltender Blutung am Ende der ersten Substitution (S1): Niedrig-dosierte rFVIIa-Applikation am Ende der S1 (n=119) versus keine Applikation (n=93).

Charakteristikum	rFVIIa	Kein rFVIIa	p-Wert
Allgemein			
Alter (y)	66,7 ± 1,2	66,4 ± 1,4	0,8153
Weiblich (%)	36,13	25,81	0,1365
Body mass index (kg/m ²)	26,79 ± 0,48	27,44 ± 0,66	0,5514
EuroSCORE (%)	11,84 ± 1,34	8,62 ± 0,99	0,1377
Myokardinfarkt (%)	26,05	35,48	0,1747
Arterielle Hypertonie (%)	60,50	66,67	0,3910
Vorhofflimmern (%)	33,61	26,88	0,3679
LVEF < 30% (%)	8,40	18,28	0,0386
Angina pectoris (CCS 4)	4,20	5,38	0,7513
Pulmonale Hypertonie (%)	5,04	7,53	0,5671
COPD (%)	14,29	18,28	0,4556
Diabetes mellitus Typ II (%)	20,17	24,73	0,5056
Kreatinin ≥ 2 mg/dl (%)	10,92	13,98	0,5322
INR	1,18 ± 0,02	1,19 ± 0,03	0,6770
cAVK (%)	8,40	15,05	0,1891
pAVK (%)	5,88	8,60	0,5908
Koagulopathien (%)	0,84	1,08	1,0000
Antikoagulative Medikation			
ASS (%)	33,61	66,67	< 0,0001
TAH (%)	13,45	20,43	0,1949

NOAK (%)	3,36	5,38	0,5099
Phenprocoumon (%)	15,97	8,60	0,1461
Heparin (%)	18,49	18,28	1,0000
Blutungsrisiko			
Gering (%)	5,04	3,23	0,7343
Mittelgradig (%)	51,26	63,44	0,0938
Hoch (%)	43,70	33,33	0,1562
Operations-Art			
Isolierte ACB (%)	16,81	25,81	0,1259
Isolierte AKE (%)	14,29	12,90	0,8420
Kombinierte AKE (%)	13,45	18,28	0,3469
Isolierte MKE/MIC MKE (%)	5,88	8,60	0,5908
Kombinierte MKE/MIC MKE (%)	10,08	4,30	0,1258
Isolierte Aorten Chirurgie (%)	5,04	4,30	1,0000
Kombinierte Aorten Chirurgie (%)	23,53	11,83	0,0327
Herztransplantation (%)	1,68	1,08	1,0000
LVAD (%)	5,04	7,53	0,5671
Sonstige (%)	4,20	5,38	0,7513
Operative Parameter			
ECLS, präoperativ (%)	2,52	4,30	0,7018
Notfall-Eingriff (%)	8,40	6,45	0,7942
Vorherige Herz-Operation (%)	22,69	8,60	0,0084
Aktive Endokarditis (%)	10,92	2,15	0,0146
Operationsdauer (min)	269,9 ± 8,7	282,2 ± 9,5	0,3247
HLM-OP (%)	91,60	92,47	1,0000

HLM-Zeit (min)	157,6 ± 6,6	158,0 ± 7,2	0,9906
----------------	-------------	-------------	--------

ACB=Aortokoronarer Bypass, AKE= Aortenklappenersatz, ASS= Aspirin, cAVK= Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, CCS= Canadian Cardiovascular Society, COPD=Chronic Obstructive Pulmonary Disease, ECLS=Extrakorporales Life Support System, EuroSCORE=European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, INR=International Normalized Ratio, kg/m²=Kilogramm/Quadratmeter, LVAD= Left Ventricular Assist Device, LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MIC= Minimalinvasive Chirurgie, min=Minute, MKE=Mitralklappenersatz, NOAK= Neues orales Antikoagulan, pAVK= Periphere arterielle Verschlusskrankheit, TAH= Thrombozytenaggregationshemmung, y=Jahre

3.2 Datenerfassung und -verarbeitung

Nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf (Studennummer: 5142) wurde mit der Datenerhebung begonnen. Die für diese Studie gewonnenen persönlichen Patientendaten wurden pseudonymisiert und unter Berücksichtigung der geltenden EU-Datenschutzrichtlinie verarbeitet.

Die Gruppeneinteilungen und die Analyse des perioperativen klinischen Verlaufs erfolgten als retrospektive Auswertung bereits vorhandener Daten aus der klinischen Routine. Die prospektive Erhebung von poststationären Patientendaten fand im Rahmen des Follow-Ups durch persönliche Kontaktierung der Patienten statt. Dabei betrug der mittlere Beobachtungszeitraum der rFVIIa-Gruppe 12 ± 0,5 gegenüber 11 ± 0,6 Monate ($p=0,1734$).

Zur präoperativen Risikostratifizierung wurde der *EuroSCORE II* (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II) (81,82) mit folgenden Patientendaten, die aus klinikinternen Datenbanken akquiriert worden sind, berechnet: Alter, renale Funktionsstörungen (abhängig von der mithilfe der Cockcroft-Gold-Formel berechneten Kreatinin-Clearance bzw. unabhängig vom Serumkreatinin definiert als Dialysepflicht), extrakardiale Arteriopathie (cAVK,pAVK), eingeschränkte Mobilität, vorausgegangene kardiochirurgische Operation, chronische pulmonale Erkrankung, aktive Endokarditis, kritischer präoperativer Status, Angina pectoris klassifiziert als CCS (Canadian

Cardiovascular Society) 4, innerhalb der letzten 90 Tage stattgehabter Myokardinfarkt (MI), pulmonale Hypertonie, Dringlichkeit des operativen Eingriffs, Schweregrad des Eingriffs, aortaler Eingriff.

Um das intraoperative Blutungsrisiko zu quantifizieren wurde anhand des Patientenalters, des BMI, der Operationsart, der Operationspriorität und des Vorhandenseins einer Aortenklappenerkrankung der *Papworth Bleeding Risk Stratification Score* (6) berechnet.

Anamnestisch bekannte Koagulopathien (Aktiviertes-Protein-C-Resistenz, heterozygote Prothrombinmutation), der präoperative INR-Wert als wegweisender Parameter für eine Leberfunktions- oder Gerinnungsstörung und die Einnahme von die Hämostase beeinflussenden Medikamenten wurden erfasst und ausgewertet. Zur Prämedikation gehörten im Speziellen sowohl Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor und Tirofiban als auch Antikoagulantien wie Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran, Argatroban, Phenprocoumon und niedermolekulares Heparin.

Zudem wurden operationsspezifische Faktoren wie die Art des kardiochirurgischen Eingriffs (ACB, isolierte AKE/AKE J, kombinierte AKE, isolierte MKE/MIC MKE, kombinierte MKE/MIC MKE, isolierte Aorten Chirurgie, kombinierte Aorten Chirurgie, Herztransplantation, LVAD), die Operations-Dauer (Schnitt-Naht-Zeit), und die Zeitdauer der extrakorporalen Zirkulation erhoben und in die Datenbank aufgenommen [Tabelle 1 und 2].

Zur Beurteilung des postoperativen klinischen Outcomes der Patienten wurden nachstehende Parameter intrahospital erfasst: Thromboembolische Ereignisse (Schlaganfall (früh, entsprechend innerhalb 24h postoperativ, vs spät), MI, tiefe Beinvenenthrombose (TVT), Lungenarterienembolie (LAE)), renale Komplikationen (postoperativ neu aufgetretene Dialysepflicht, Serumkreatinindynamik im Vergleich von prä- zu postoperativen Laborwerten), Mortalität, Beatmungszeit, Hospitalisationsdauer.

Um die Effizienz des applizierten rFVIIa auf die Gerinnungssituation des Patienten messbar zu machen, wurden nach erfolgter hämostaseologischer Therapie labordiagnostisch sowohl der Quick-Wert (Referenzbereich: 70-130%)

und der INR (Internatiol Normalized Ratio)-Wert (Referenzbereich: 0,85-1,27) als auch die Prothrombinzeit (Referenzbereich: 11-13 s) bestimmt. Die CT-EXTEM (Clotting Time for the Extrinsic haemostasis system via Thrombelastometry) (Referenzbereich: 38-79 s) wurde zur Bewertung der hämosteologischen Dynamik unter der Therapie vor und direkt nach der therapeutischen Intervention erhoben.

Alle Laboranalysen wurden durch das Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des UKD nach standardisierten Verfahren durchgeführt. Während der Studienzeit gab es weder Änderungen der Labormethoden noch der Normbereiche.

Substituierte Hämotherapeutika (Desmopressin, PPSB, GFP, Fibrinogen, FXIII) wurden sowohl in Substitution 1 vor rFVIIa-Applikation als auch in Substitution 2 analysiert.

Zudem dienten die Rethorakotomie-Rate aufgrund einer Nachblutung innerhalb des ersten postoperativen Tages und die erforderlichen Transfusionsvolumina als Parameter für eine (postoperative) Blutung. Die transfusionsmedizinischen Maßnahmen wurden als Menge an Erythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmakonzentraten für die Zeitintervalle a) intraoperativ und b) < 24 h postoperativ dokumentiert. Das Verhältnis der eingetretenen Hämostase nach Hämotherapie wurde ebenfalls ausgewertet.

Zur Erfassung des postoperativen Überlebens sowie schwerer Komplikationen (Schlaganfall, MI, Katheterintervention, erneute Hospitalisierung aus kardialer sowie nicht-kardialer Ursache, erforderliche Revisionsoperation) im mittelfristigen Verlauf wurden die Patienten zwischen 07/2015 und 08/2015 telefonisch kontaktiert. Dabei konnten von 159 Patienten (95,21 %) der Studiengruppe und von 109 Patienten (95,61 %) der Kontrollgruppe die für die Auswertung erforderlichen Informationen erhalten werden.

3.3 Statistische Methoden

Die deskriptive Statistik kontinuierlicher Variablen ist als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts angegeben. Für den direkten Gruppenvergleich wurden kontinuierliche Parameter mittels Kolmogorov-Smirnov Test auf

Normalverteilung untersucht. Anschließend wurden die Gruppen durch zweiseitige t-Tests (parametrische Variablen) bzw. Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests (nicht-parametrische Variablen) mit oder ohne Welch-Test miteinander verglichen.

Die Verteilung qualitativer Merkmale im Gruppenvergleich wurde mit dem exakten Test nach Fisher analysiert.

Mit Hilfe des Logrank (Mantel-Cox) Tests wurden die Überlebensraten der Patientengruppen miteinander verglichen und als Kaplan-Meier-Überlebenskurve dargestellt.

Als signifikant wurden Unterschiede in der Paaranalyse bei p -Werten kleiner als 0,05 bewertet.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Windows-Version von GraphPad Prism 5 (Prism Win (Windows Vista), GPW5-848420-RAG-8804, 5.01., GraphPad Software, San Diego, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Dosisabhängiges Outcome

4.1.1 Präoperative Basischarakteristika der Patienten

Im Patientenkollektiv der rFVIIa-Gruppe wurden präoperativ sowohl ein höheres Mortalitätsrisiko mittels *EuroSCORE II* ($10,83 \pm 1,05$ % versus $8,35 \pm 0,88$ %, $p=0,202$) [Abb.3] als auch ein höheres Risiko einer postoperativen Blutung im *Papworth Bleeding Risk Stratification Score* [Abb. 4] evaluiert, jedoch ohne signifikante Unterschiede. Dabei waren 3,59 % der vld-rFVIIa-Patienten versus 7,89 % einem geringen Blutungsrisiko zuzuordnen, einen mittleren Blutungsscore konnte bei 55,09 % versus 57,89 % errechnet werden und ein hohes Risiko einer perioperativen Blutung bestand bei 69 (41,32%) versus 39 (34,21%) der Patienten. Andere hervorzuhebende präoperative Patientencharakteristika zeigten folgende Signifikanzen [Tabelle 1]: Mehr Patienten in der rFVIIa-Gruppe hatten eine kombinierte aorten chirurgische Operation, während Patienten ohne rFVIIa-Applikation häufiger einen isolierten aortokoronaren Bypass erhielten. Dementsprechend zeigte sich in der nicht-rFVIIa-Gruppe ein höherer Anteil an Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von weniger als 30%. Zudem stellte sich eine Tendenz zu einer höheren Rate an zuvor durchgeführten Operationen sowie zu einer längeren Operationsdauer der rFVIIa-Gruppe heraus.

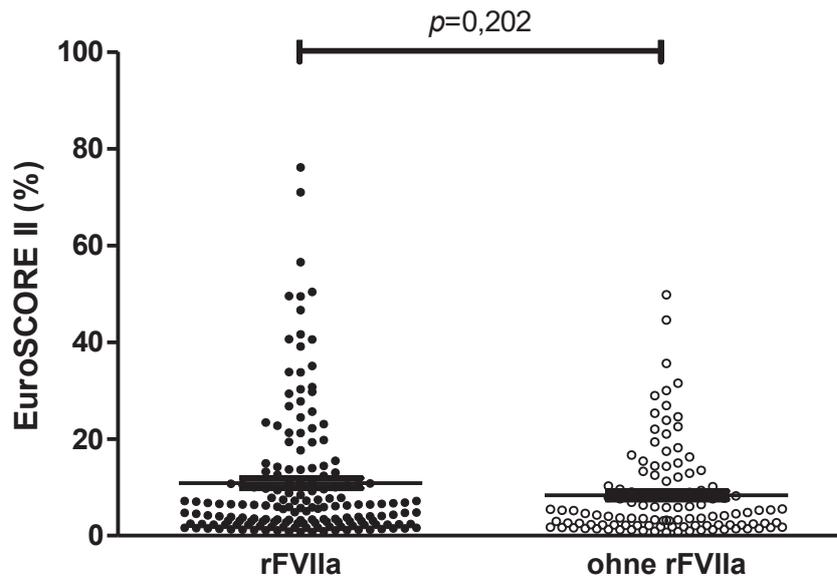


Abb. 3: Präoperativer EuroSCORE II der Patienten *mit* (n=167) versus *ohne* (n=114) intraoperative niedrig-dosierte rFVIIa-Applikation.

EuroSCORE= European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

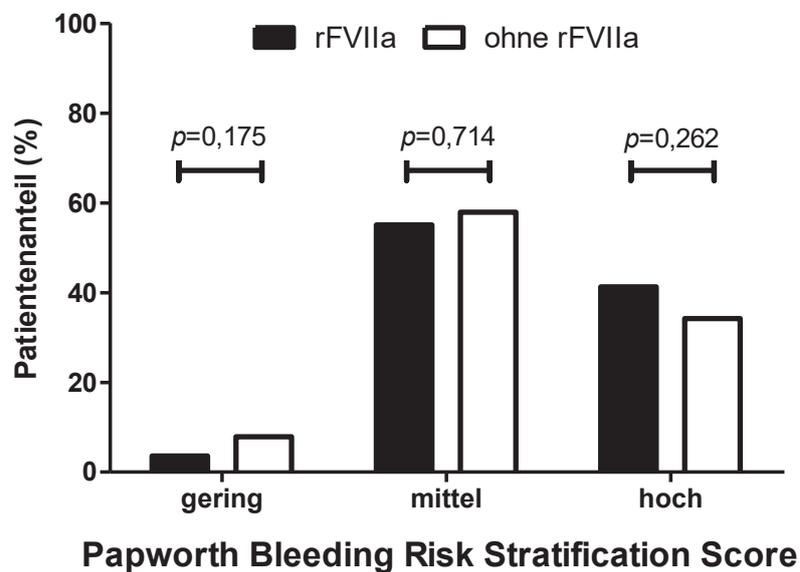


Abb. 4: Präoperativer *Papworth Bleeding Risk Stratification Score* der Patienten *mit* (n=167) versus *ohne* (n=114) intraoperative, niedrig-dosierte rFVIIa-Applikation.

rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

4.1.2 Morbidität und Mortalität nach vId-rFVIIa-Applikation

4.1.2.1 Thromboembolische Komplikationen

Der Gruppenvergleich der postoperativen thromboembolischen Ereignisse [Abb. 5] ergab mit einer Gesamtkomplikationsrate von 6,59% in der rFVIIa-Gruppe versus 9,65% ($p=0,372$) keine signifikanten Unterschiede. Auch bei Betrachtung der einzelnen Faktoren im Sinne eines zerebrovaskulären Insults (CVI) (5,99% versus 5,26%, $p=1,000$), frühem, innerhalb von 24 h postoperativ stattgehabtem zerebrovaskulärem Insult (1,8% versus 2,63%, $p=0,689$), Myokardinfarkt (0% versus 2,63%, $p=0,066$), tiefer Beinvenenthrombose (0% versus 0,88%, $p=0,406$) und Lungenarterienembolie (0,6% versus 0,88%, $p=1,000$) zeigten sich keine signifikanten Differenzen. Wobei der Trend zu einem besseren *Outcome* in der vId-rFVIIa-Gruppe festgestellt wurde.

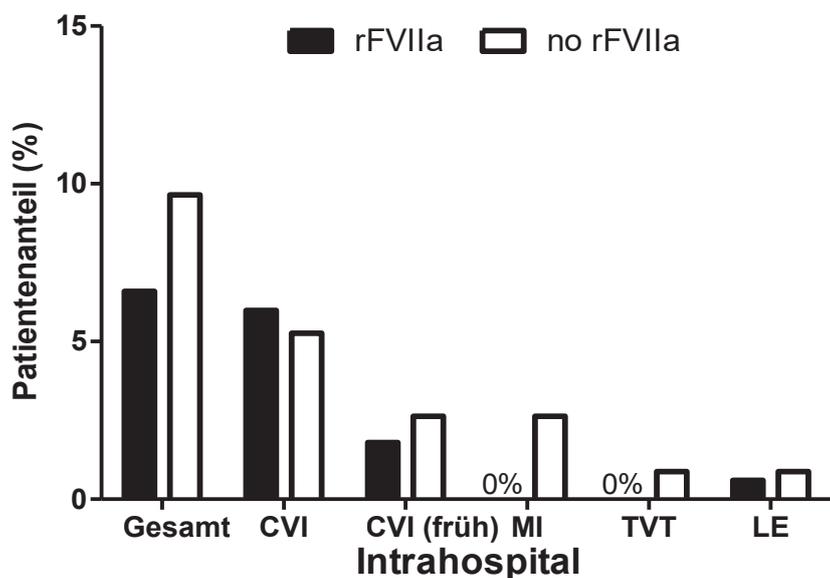


Abb. 5: Postoperative, intrahospitale thromboembolische Komplikationen in Abhängigkeit von intraoperativer, niedrig-dosierter rFVIIa-Therapie (n=167 versus n=114).

CVI=Cerebrovaskulärer Insult, LE=Lungenembolie, MI=Myokardinfarkt, rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII, TVT=Tiefe Beinvenenthrombose

4.1.2.2 Renale Komplikationen

In der Veränderung des Serumkreatinin-Werts über den operativen Verlauf abhängig von einer intraoperativen rFVIIa-Applikation [Abb. 6] wurden mit einem mittleren Δ -Serumkreatinin-Wert von $0,27 \pm 0,07$ mg/dL in der rFVIIa-Gruppe versus $0,20 \pm 0,06$ mg/dL keine Unterschiede ($p=0,136$) nachgewiesen. Bei einem Patientenanteil von 10,18% versus 11,4% ohne intraoperative Therapie mit vld- rFVIIa war auch die Notwendigkeit einer intermittierenden Dialyse [Abb. 7] in den beiden Gruppen vergleichbar ($p=0,845$).

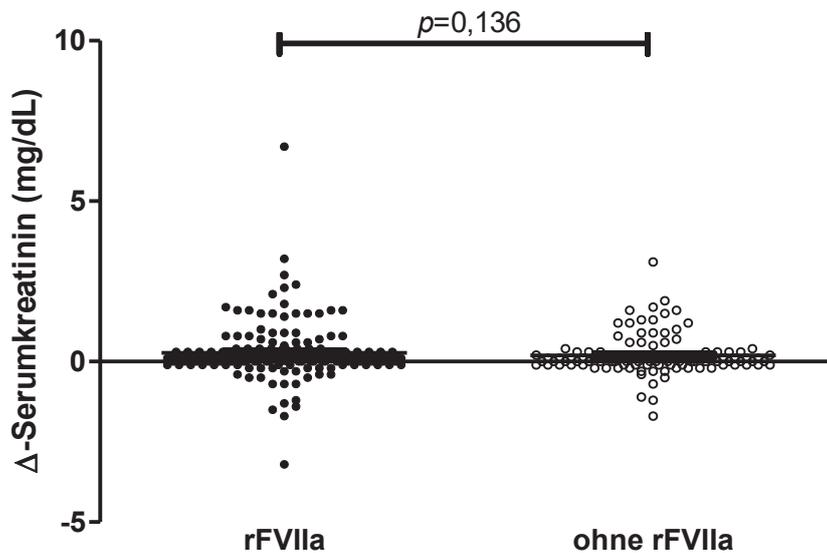


Abb. 6: Renales Outcome, labordiagnostisch. Dynamik des Serumkreatinin-Werts in Abhängigkeit von der intraoperativen Therapie *mit* (n=167) versus *ohne* (n=114) niedrig-dosierten rFVIIa. Der Δ -Serumkreatinin-Wert stellt die Differenz des post- minus präoperativ labordiagnostisch festgestellten Serumkreatinin-Werts dar.

dL=Deziliter, mg=Milligramm, rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

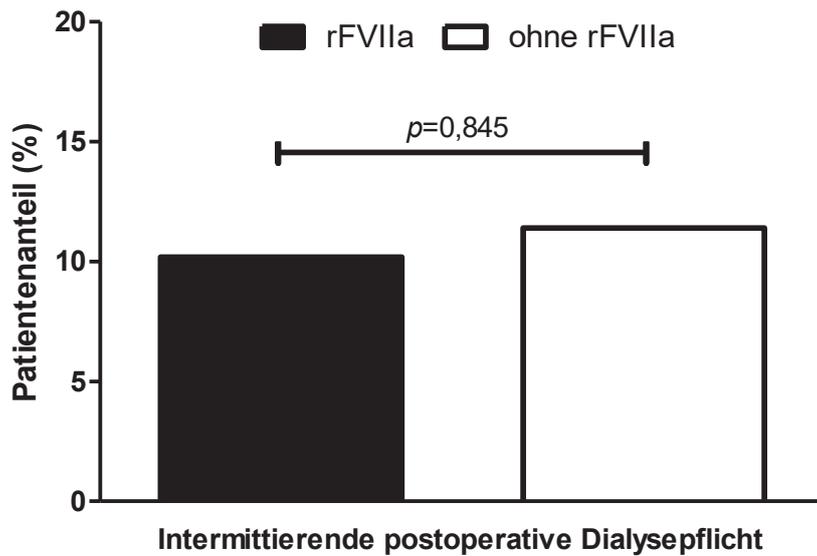


Abb. 7: Renales Outcome, klinisch. Die Notwendigkeit einer intermittierenden postoperativen Dialyse abhängig von der intraoperativen, niedrig-dosierten rFVIIa-Applikation (n=167 versus n=114).

rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

4.1.2.3 Chronometrische Outcomeparameter

Die Hospitalisationsdauer [Abb. 8] war mit $22,5 \pm 1,5$ d in der Gruppe, die intraoperativ niedrig-dosiert rFVIIa erhalten hat, versus $23,6 \pm 2,1$ d der Vergleichsgruppe ($p=0,701$) und auch die Beatmungszeiten von $2,2 \pm 0,4$ d versus $2,8 \pm 0,5$ d waren in beiden Gruppen ähnlich ($p=0,959$).

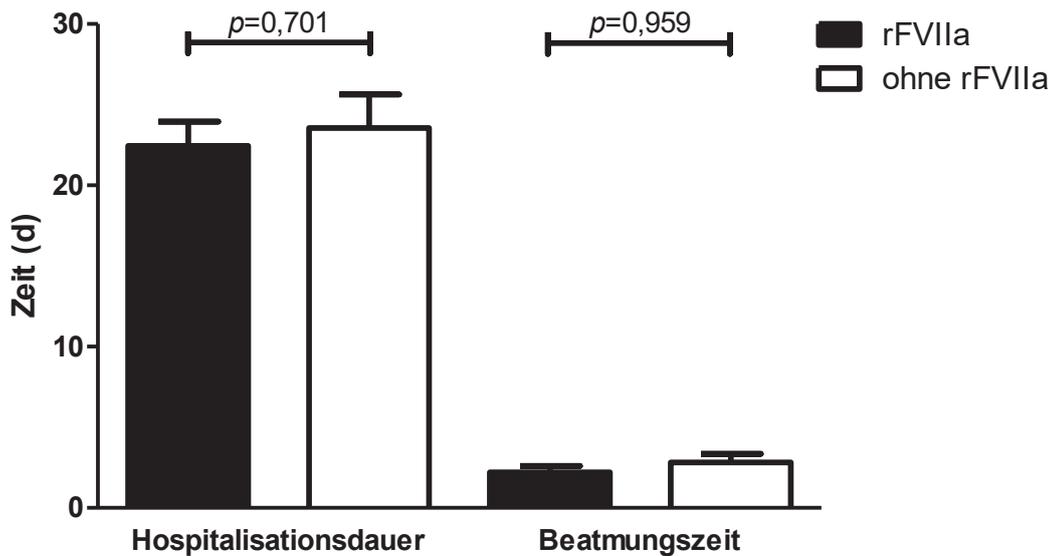


Abb. 8: Intrahospitale Outcomeparameter. Hospitalisationsdauer und Beatmungszeit in Abhängigkeit von intraoperativer, niedrig-dosierter rFVIIa-Applikation (n=167 versus n=114).

d=Tag, rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

4.1.2.4 Follow-Up

Im Langzeit-Follow-Up wurden bezüglich der Rate an thromboembolischen Gesamtkomplikationen abhängig von einer intraoperativen, niedrig-dosierten rFVIIa-Applikation keine signifikanten Unterschiede beobachtet (rFVIIa: 9,58% versus ohne rFVIIa: 10,53%, $p=0,841$) [Abb. 9]. Auch die Aufschlüsselung in die einzelnen Parameter zeigte keine Signifikanzen: Der Anteil der rFVIIa-Patienten, die einen CVI erlitten haben, war mit 7,78% versus 7,02% nahezu gleich ($p=1,000$). Ähnlich verhält es sich in Bezug auf einen Myokardinfarkt bei 1,8% zu 3,51% der Patienten ohne rFVIIa-Therapie ($p=0,447$). Die Notwendigkeit einer perkutanen Intervention war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (1,2% versus 3,51%, $p=0,227$). Sowohl die allgemeine Re-Hospitalisationsrate (26,35% mit niedrig-dosierter rFVIIa-Applikation versus 27,19% ohne, $p=0,891$) als auch der Patientenanteil mit erneutem Krankenhausaufenthalt aus kardialer Genese (11,98% mit niedrig-dosierter rFVIIa-Applikation versus 14,04%, $p=0,717$) waren in beiden Gruppen vergleichbar [Abb. 10].

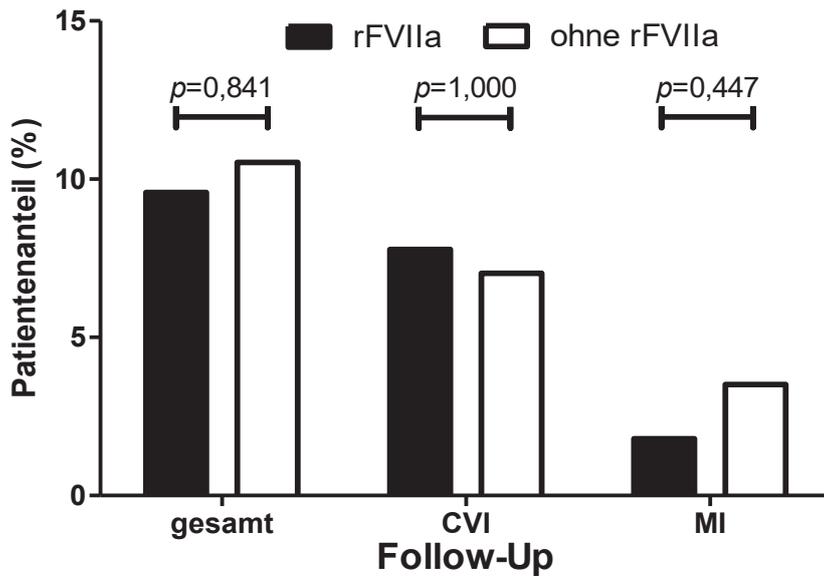


Abb. 9: Postoperative, thromboembolische Komplikationen im *Follow-Up* in Abhängigkeit von intraoperativer, niedrig-dosierter rFVIIa-Applikation (n=167 versus n=114).

CVI=Cerebrovaskulärer Insult, MI=Myokardinfarkt, rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

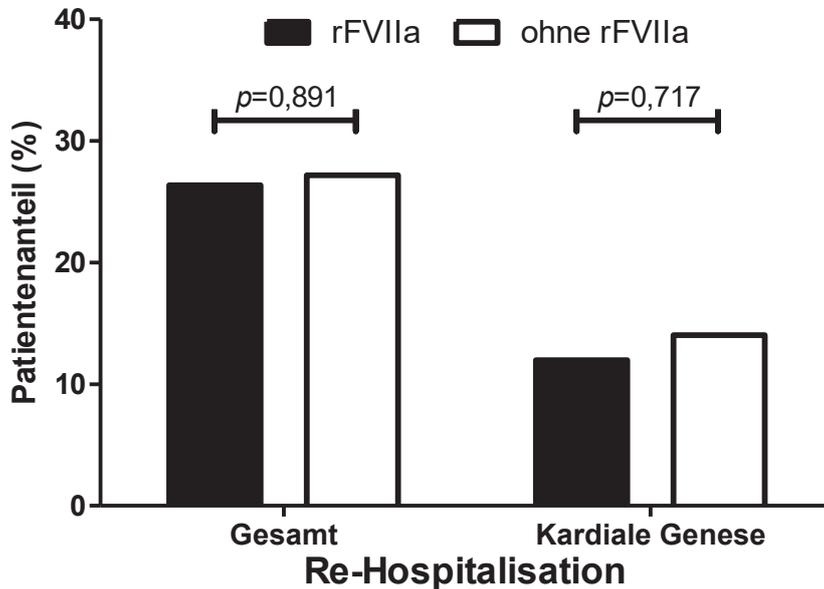


Abb. 10: Anteil und Genese der Re-Hospitalisation im Zeitraum des *Follow-Ups* bei Patienten *mit* (n=167) versus *ohne* (n=114) intraoperative, niedrigdosierte rFVIIa-Applikation.

rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

4.1.2.5 Mortalität

Die Evaluation der postoperativen Mortalität zeigte einen Trend zu Ungunsten der nicht-rFVIIa-Gruppe, ohne nachweisbare Signifikanzen [Abb. 11]. Dabei betrug der Anteil der verstorbenen Patienten im Langzeit-Verlauf 14,37% versus 19,30% ($p=0,325$). 4,35% bei Patienten der mit rFVIIa therapierten Gruppe gegenüber 7,27% ohne rFVIIa-Applikation entsprach keiner signifikanten Differenz ($p=0,418$). Mit $p=0,214$ sind die Kaplan-Meier-Überlebenskurven ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich [Abb. 12].

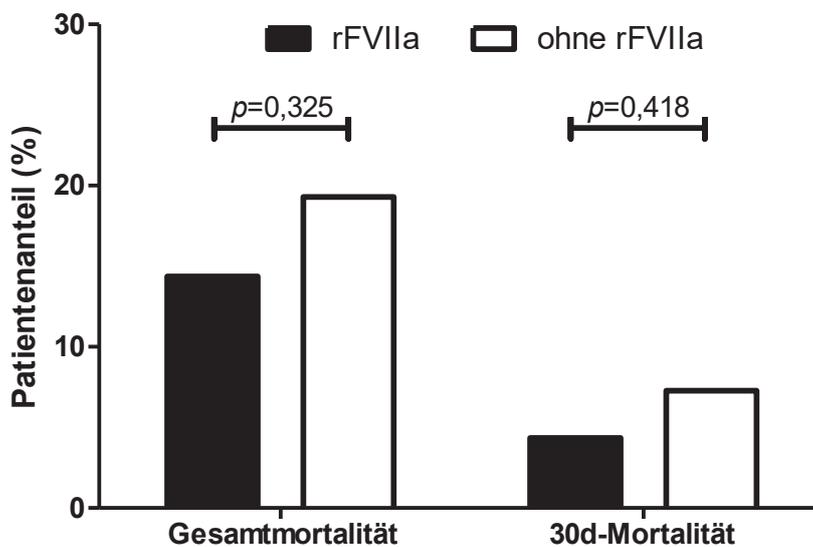


Abb. 11: Gesamtmortalität im *Follow-Up* und 30d-Mortalität in Abhängigkeit von einer intraoperativen, niedrig-dosierten rFVIIa-Applikation (n=167 versus n=114).

d=Tag, rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

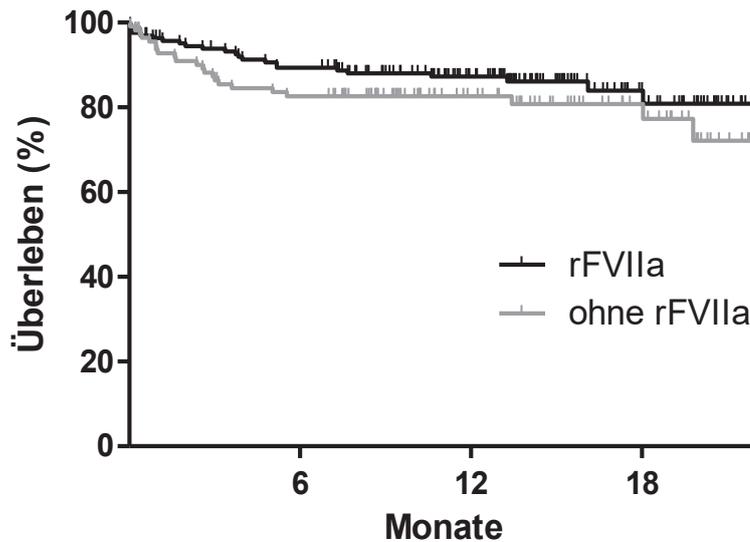


Abb. 12: Überlebensrate der Patienten *mit* (n=167) versus *ohne* (n=114) intraoperative, niedrigdosierte rFVIIa-Applikation.

rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

4.2 Effizienzanalyse

Die präoperative Risikoeinschätzung ergab in Bezug auf das 30-Tage-Mortalitätsrisiko anhand des *EuroSCORE II* ($11,84 \pm 1,34\%$ der Patienten mit rFVIIa-Gabe versus $8,62 \pm 0,99\%$, $p=0,138$) [Abb. 13] sowie auf das Blutungsrisiko mittels *Papworth Bleeding Risk Stratification Score* [Abb. 14] keine signifikanten Unterschiede. Ein geringes Blutungsrisiko beobachteten wir bei 5,04% versus 3,23%, 61 (51,26%) versus 59 (63,44%) der Patienten ohne vld-rFVIIa-Applikation waren einem mittleren Blutungsrisiko zuzuordnen und ein hohes Risiko einer perioperativen Blutung bestand bei 43,7% versus 33,33% der Kontrollgruppe.

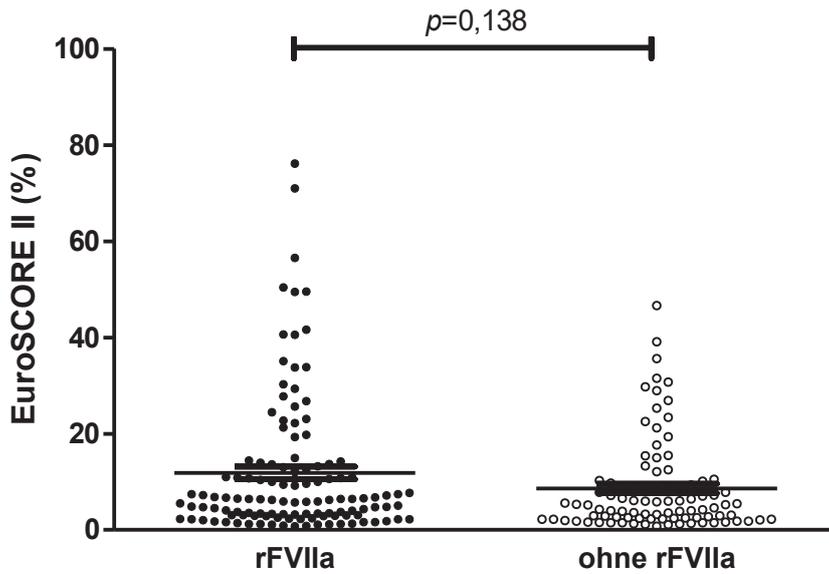


Abb. 13: Präoperativer EuroSCORE II der Patienten *mit* (n=119) versus *ohne* (n=93) niedrig-dosierte rFVIIa-Applikation in Substitutionsstufe S1.

EuroSCORE= European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

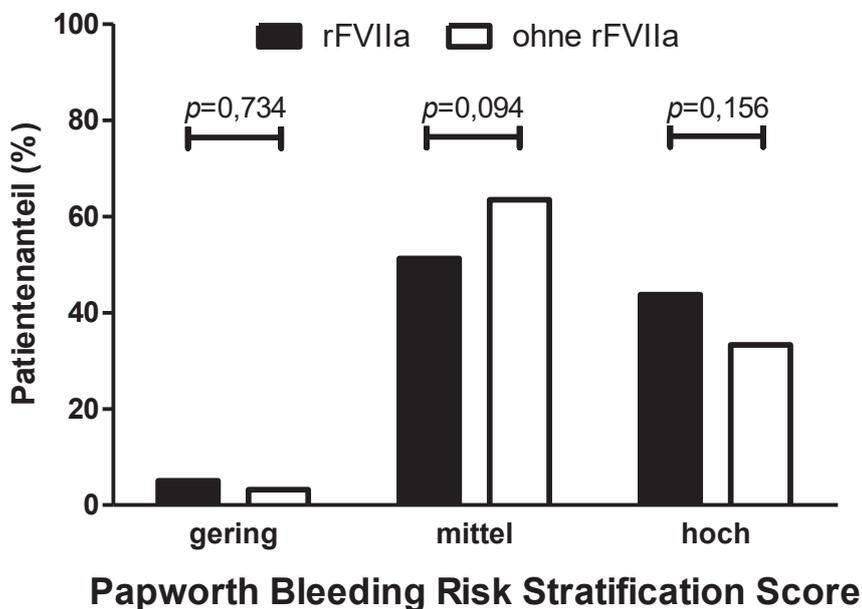


Abb. 14: Präoperativer *Papworth Bleeding Risk Stratification Score* der Patienten *mit* (n=119) versus *ohne* (n=93) niedrig-dosierte rFVIIa-Applikation in Substitutionsstufe S1.

rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

Zudem ergaben sich folgende signifikante Unterschiede in den prä- und intraoperativen Patientencharakteristika [Tabelle 2]: In der mit rFVIIa therapierten Gruppe war die Rate an kombinierter Aorten Chirurgie sowie an aktiver Endokarditis und Re-Operation zum Interventionszeitpunkt erhöht. Die kardiovaskuläre Protektion durch Acetylsalicylsäure stellte sich dabei als signifikant geringer heraus.

Eine hochgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion mit $<30\%$ wiesen signifikant mehr Patienten ohne rFVIIa-Applikation auf, unter denen sich auch mehr ACB-Patienten befanden.

Die hämostatische Effektivität einer niedrig-dosierten rFVIIa-Applikation zeigt sich in Abbildung 2. Auf der ersten Substitutionsstufe (S1) [S1 in Abb. 2] des iterativen Prozesses ermöglichte die alleinige Substitutionstherapie die Vervollständigung der Hämostase bei $n=69$ Patienten. Bei $n=212$ Patienten persistierte die Blutung, wobei $n=119$ eine exzessive Blutung darboten. Die Patienten mit massiver Blutung erhielten folglich eine interventionelle Therapie mit vld-rFVIIa. Nach einmaliger Injektion von vld-rFVIIa ohne die Notwendigkeit weiterer antihämorrhagischer Therapeutika war die Hämostase bei $61,35\%$ der Patienten ($n=73$) auf der ersten Substitutionsstufe (S1) erreicht [Abb. 2; Abb. 15 – S1].

Auf der zweiten Substitutionsstufe [S2 in Abb. 2] war vld-rFVIIa bei 44 der 49 Patienten ohne vorherige vld-rFVIIa-Applikation, die durch eine zweite Substitution keine Hämostase erreichten, indiziert. Bei nahezu 90% dieser Patienten ($n=39$) trat infolge der rFVIIa-Gabe Hämostase ein [Abb. 15 – S2].

Auf der anderen Seite komplettierten alle außer einer der 46 Patienten ($97,8\%$) mit anhaltender Blutung nach der vld-rFVIIa-Intervention auf S1 die Hämostase nach der zweiten Substitution. Im Vergleich dazu erreichten die Patienten bei S2 ohne vorherige Gabe von vld-rFVIIa eine signifikant niedrigere Hämostaserate von $47,3\%$ [Abb. 15 – S2nP], trotz einer signifikant höheren PPSB-Substitution ebendieser Gruppe [Tabelle 3].

Bei 100% der Patienten ($n=4$) auf der dritten Substitutionsstufe [S3 in Abb.2] trat nach zusätzlicher Applikation von vld-rFVIIa bei zuvor persistierender Blutung trotz Substitution der Blutungsstillstand ein.

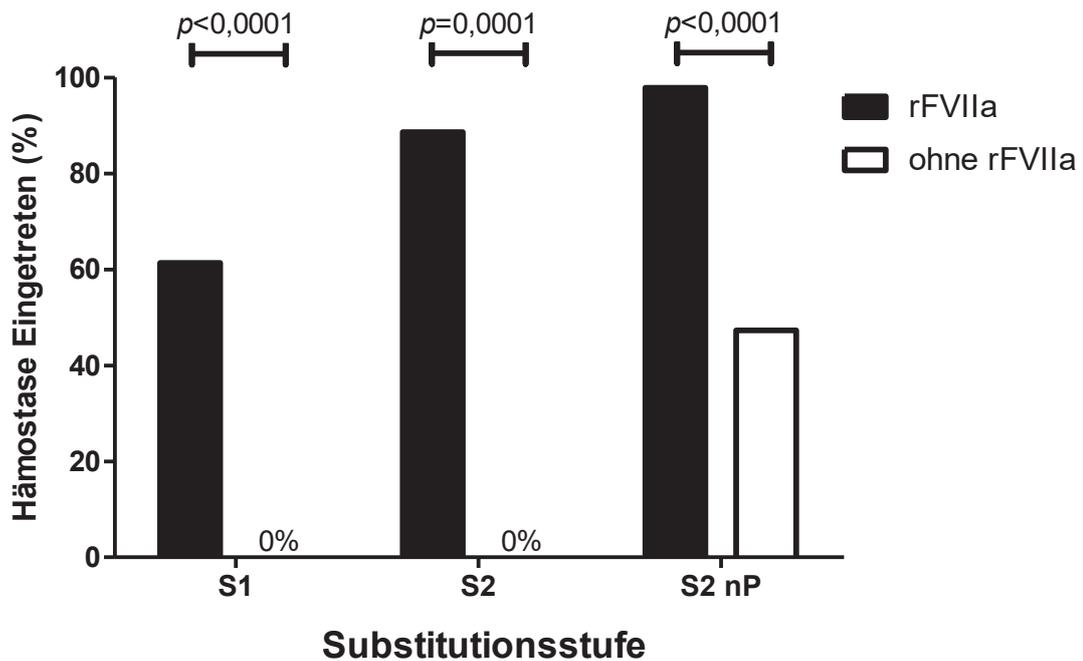


Abb. 15: Hämostaseologische Effektivität der niedrig-dosierten rFVIIa-Applikation. Auftreten sofortiger klinischer Hämostase in Abhängigkeit von niedrig-dosierter rFVIIa-Applikation nach anhaltender Blutung am Ende der Substitutionsstufen S1 (n=119 versus n=93) und S2 (n=44 versus n=5). S2 nach „Priming“ (nP) zeigt die eingetretene Hämostase nach „Priming“ mit rFVIIa am Ende der S1 versus ohne rFVIIa-Gabe (n=46 versus n=93).

rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

Tabelle 3: Prokoagulatorische Hämotherapie bei Patienten *mit* versus *ohne* niedrig-dosierte rFVIIa-Applikation auf der ersten und der zweiten Substitutionsstufe (S1 und S2).

Therapie	rFVIIa	Kein rFVIIa	p-Wert
(anhaltende Blutung nach) Substitution 1	n=119	n=93	
PPSB (IE)	937 ± 97,8	1000 ± 112	0,5724
GFP (Units)	0,06 ± 0,04	0,07 ± 0,05	0,8108
TK (Units)	1,2 ± 0,12	0,7 ± 0,12	0,0030
Fibrinogen (g)	0,96 ± 0,1	1,1 ± 0,12	0,4593
Faktor XIII (IE)	187 ± 30,3	177 ± 34,9	0,6815
Desmopressin (µg)	7,3 ± 1,1	8,7 ± 1,3	0,4583
(anhaltende Blutung nach) Substitution 2	n=44	n=5	

PPSB (IE)	500 ± 131	900 ± 400	0,2425
GFP (Units)	0,27 ± 0,17	0	-
TK (Units)	1,1 ± 0,16	0,80 ± 0,37	0,6238
Fibrinogen (g)	1,1 ± 0,22	1,0 ± 0,45	0,8734
Faktor XIII (IE)	193,2 ± 76,6	0	-
Desmopressin (µg)	8,2 ± 1,6	3,2 ± 3,2	0,3193
(rFVIIa „Priming“ vor) Substitution 2	n=46	n=93	
PPSB (IE)	311 ± 118	618 ± 92,2	0,0156
GFP (Units)	0,09 ± 0,09	0,13 ± 0,08	0,7487
TK (Units)	1,28 ± 0,14	0,99 ± 0,10	0,0859
Fibrinogen (g)	1,18 ± 0,202	0,91 ± 0,14	0,2335
Faktor XIII (IE)	178 ± 58,18	172 ± 57,71	0,3354
Desmopressin (µg)	12,6 ± 1,73	10,41 ± 1,27	0,2463

g=Gramm, GFP=Gefrorenes Frischplasma, IE=Internationale Einheiten, µg=Mikrogramm, PPSB= Prothrombin-Komplex-Konzentrat, rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII, TK=Thrombozytenkonzentrat

Höhere Dosierungen der vorangegangenen Substitutionstherapie als eine alternative Interpretation der durch vld-rFVIIa induzierten Hämostase kann ausgeschlossen werden [Tabelle 3]. Wie dargestellt ist bei der vld-rFVIIa-Gruppe lediglich die Anzahl an Thrombozytenkonzentraten (Units) auf S1 mit $1,2 \pm 0,12$ versus $0,7 \pm 0,12$, $p=0,0030$ höher. In Übereinstimmung mit den defizienzorientierten hämotherapeutischen Standards war diese unterschiedliche Dosierung der Thrombozytenkonzentrat notwendig um eine vergleichbare Thrombozytenfunktion nach der Substitution zu gewährleisten, da die Thrombozytenfunktion der rFVIIa-Gruppe vor der Substitution signifikant schlechter war [Abb. 16]. Hier konnte durch den TRAP-Test (AUC) vor Substitutionsstufe S1 eine Thrombozytenfunktion von $68,21 \pm 3,7$ versus $80,08 \pm 3,7$ der Kontrollgruppe auf einem Signifikanzniveau von $p=0,012$ eruiert

werden. Nach S1 war kein signifikanter Unterschied der Thrombozytenfunktion mehr nachweisbar ($54,41 \pm 2,5$ versus $53,82 \pm 2,7$ der Kontrollgruppe).

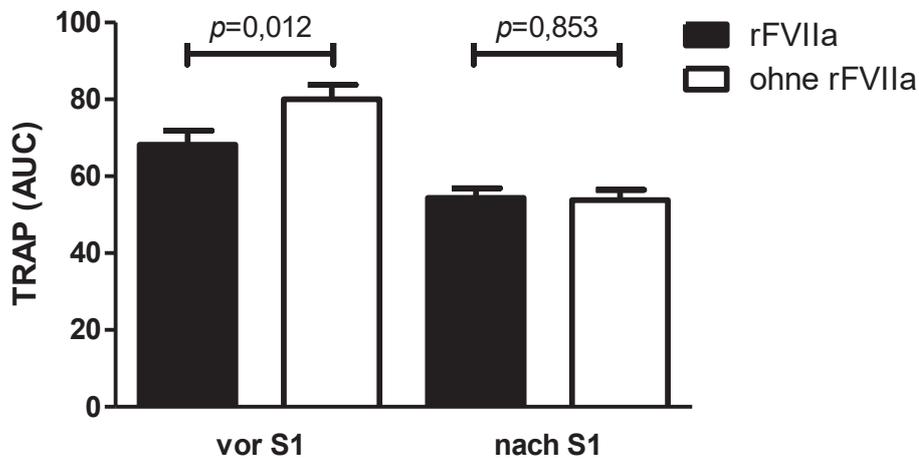


Abb. 16: TRAP-Test AUC in Substitutionsstufe S1 bei Patienten *mit* (n=119) versus *ohne* (n=93) nachträgliche niedrig-dosierte rFVIIa-Applikation.

AUC=Area under the curve, rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII, S1=Substitutionsstufe 1, S2=Substitutionsstufe 2, TRAP= Thrombinrezeptor aktivierendes Peptid

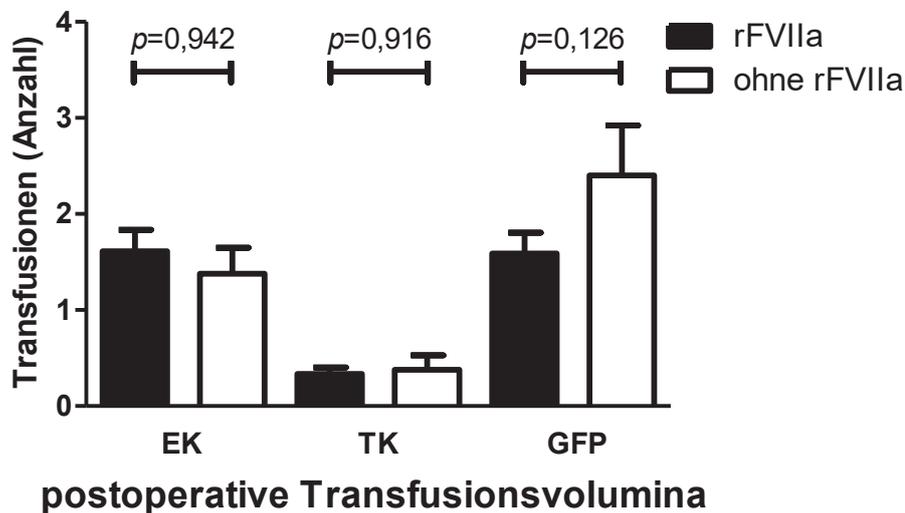


Abb. 17: Transfusionsvolumina, < 24h postoperativ. Transfusionsmedizinische Maßnahmen als Anzahl an EK, TK und GFP der Patienten *mit* (n=167) versus *ohne* (n=45) intraoperative niedrig-dosierte rFVIIa-Applikation.

EK=Erythrozytenkonzentrat, GFP=Gefrorenes Frischplasma, rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII, TK=Thrombozytenkonzentrat

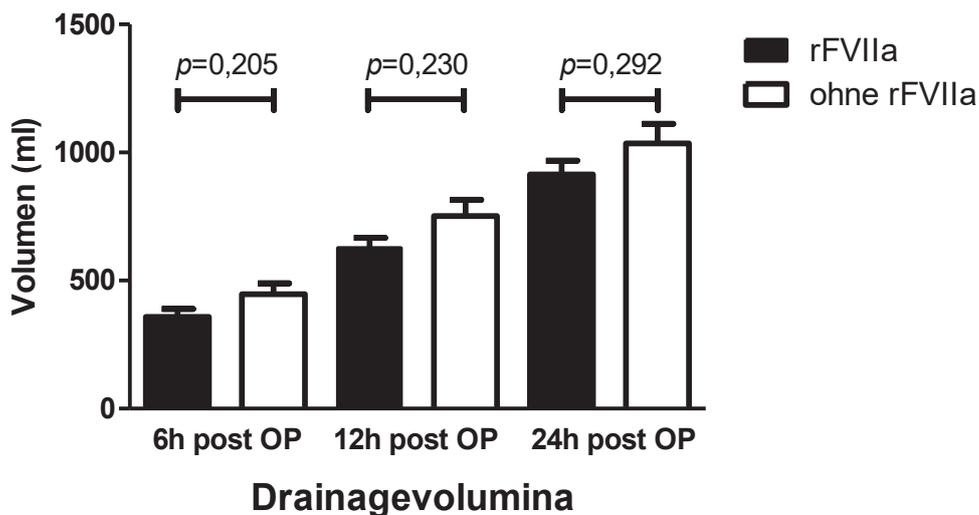


Abb. 18: Drainagevolumina, zu den Zeitpunkten 6h, 12h und 24h postoperativ. Patienten *mit* (n=119) versus *ohne* (n=93) intraoperative niedrig-dosierte rFVIIa-Applikation auf Substitutionsstufe S1.

h=Stunde, ml=Milliliter, post OP=postoperativ, rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

Hinsichtlich des Transfusionsbedarfs innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ war das Management der intraoperativen exzessiven Blutung mittels vld-rFVIIa mit einem Trend zu weniger gefrorenem Frischplasma (GFP) ($1,6 \pm 0,2$ Units versus $2,4 \pm 0,5$ Units, $p=0,126$) sowie vergleichbaren Mengen an Erythrozyten- ($1,6 \pm 0,2$ Units versus $1,4 \pm 0,3$ Units, $p=0,9418$) und Thrombozytenkonzentraten ($0,3 \pm 0,1$ Units versus $0,4 \pm 0,2$ Units, $p=0,9156$) als Patienten ohne massive Blutung assoziiert [Abb. 17].

Die Drainagevolumina zu drei dokumentierten Zeitpunkten ergaben keine unterschiedlichen Werte [Abb. 18], wobei sich aber jeweils ein Trend zu geringeren Volumina in der vld-rFVIIa-Gruppe nachweisen ließ. Nach 6h waren $357,8 \pm 31,12$ ml versus $446,4 \pm 43,51$ ml ($p=0,2045$) nach 12h waren $627,0 \pm 39,52$ ml versus $751,6 \pm 64,06$ ml ($p=0,2294$) und nach 24h waren $914,3 \pm 53,61$ ml versus $1036 \pm 75,98$ ml ($p=0,2916$) messbar.

Darüber hinaus war die Re-Thorakotomierate innerhalb eines Tages postoperativ sowohl in der vld-rFVIIa-Gruppe mit 4,19% als auch in der Gruppe ohne rFVIIa-Applikation mit 4,44% gleichermaßen niedrig, $p=1,000$ [Abb. 19].

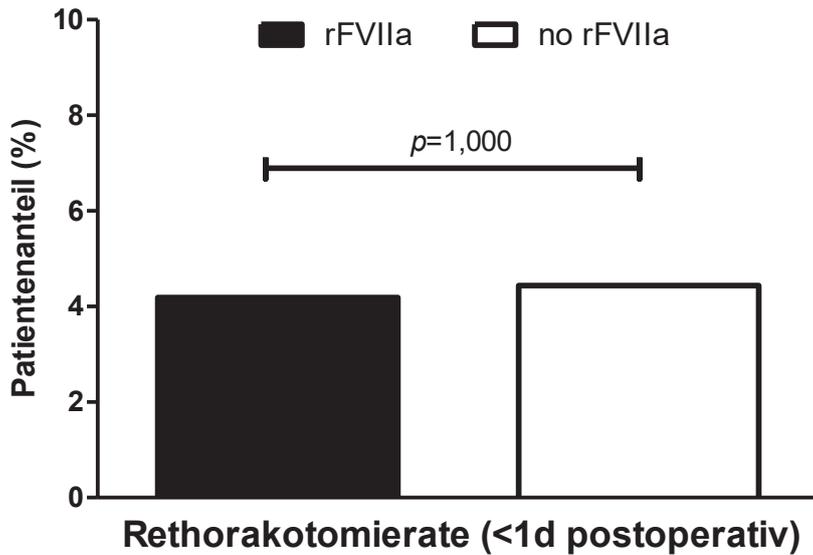


Abb. 19: Rethorakotomierate aufgrund einer Nachblutung innerhalb des ersten postoperativen Tages bei Patienten *mit* (n=167) versus *ohne* (n=45) intraoperative rFVIIa-Applikation.

d=Tag, rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

4.2.1. Labordiagnostische Messungen des vld-rFVIIa-Effekts

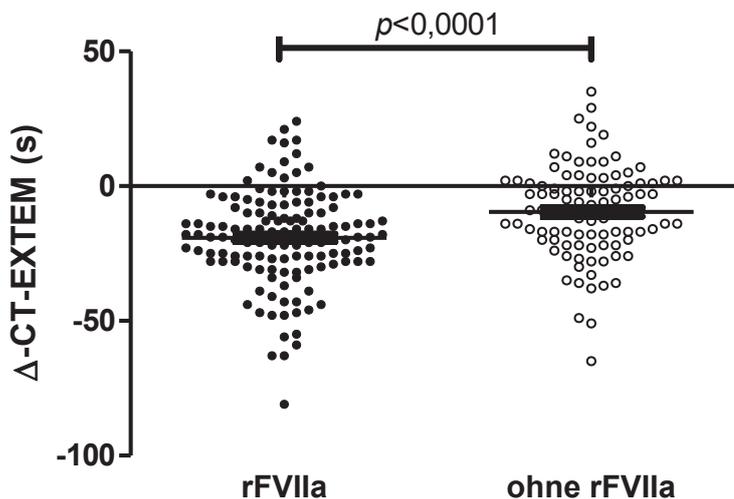


Abb. 20: Hämostaseologische Effektivität der vld-rFVII-Applikation. Dynamik der CT-EXTEM in Abhängigkeit von der Applikation niedrig-dosierten rFVIIa (n=167 versus n=98) in Substitutionsstufen S1 und S2. Δ -CT-EXTEM stellt die Differenz der *Clotting time* in der extrinsischen Hämostase via Thromboelastometrie dar (Post- minus Prä-Substitutionswerte).

rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII, s= Sekunde

Die durch Thromboelastometrie vor und direkt im Anschluss an die jeweilige Therapie gemessene Verkürzung der CT-EXTEM war in der vld-rFVIIa-Gruppe signifikant herausragender als bei den Patienten mit alleiniger Substitutions-Therapie [Abb. 20]. Bei dieser Untersuchung beobachteten wir hochsignifikante ($p < 0,0001$) CT-EXTEM-Differenzen von $19,19 \pm 1,54$ s versus $9,54 \pm 1,74$ s in der Studiengruppe, die keine vld-rFVIIa-Applikation erhalten hatte. Dabei ist dieser Effekt nicht auf eine höhere Dosierung von PPSB zurückzuführen [Abb. 21]. Hier ergaben sich $843 \pm 81,7$ IU für die vld-rFVIIa-Gruppe versus 995 ± 108 IU bei $p=0,140$.

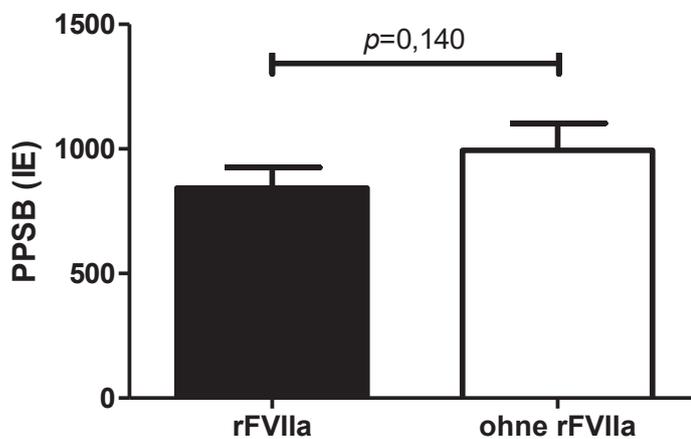


Abb. 21: PPSB-Substitution der Substitutionsstufen S1 und S2 in Abhängigkeit von der Applikation niedrig-dosierten rFVIIa (n=167 versus n=98).

IE=Internationale Einheiten, PPSB= Prothrombin-Komplex-Konzentrat, rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

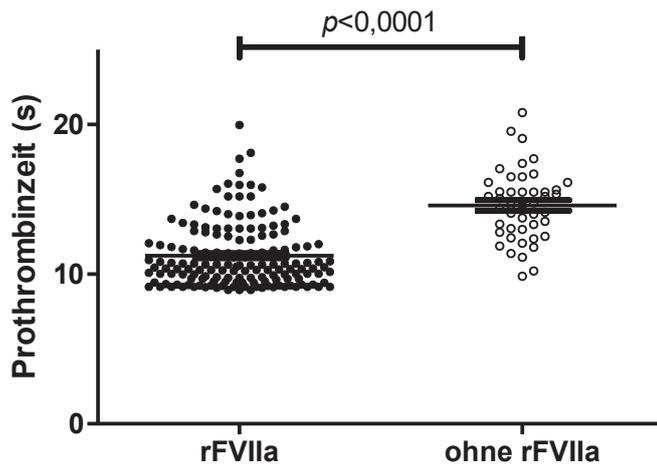


Abb. 22: Allgemeine hämostaseologische Optimierung durch niedrig-dosierte rFVIIa-Applikation. Prothrombinzeit-Werte nach klinischer Hämostase der Patienten *mit* (n=167) versus *ohne* (n=45) intraoperative, niedrig-dosierte rFVIIa-Therapie.

s= Sekunde, rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

Gleichermaßen waren bei den Patienten, die eine vld-rFVIIa-Gabe erhalten haben, sowohl die Prothrombinzeit am Ende des kardiovaskularchirurgischen Eingriffs signifikant kürzer [Abb. 22] als auch der INR signifikant niedriger [Abb. 23]. Es zeigten sich in der rFVIIa-Gruppe Zeiten von $11,24 \pm 0,17$ s versus $14,59 \pm 0,35$ s beziehungsweise INR-Werte von $1 \pm 0,02$ versus $1,3 \pm 0,03$, jeweils auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,0001$.

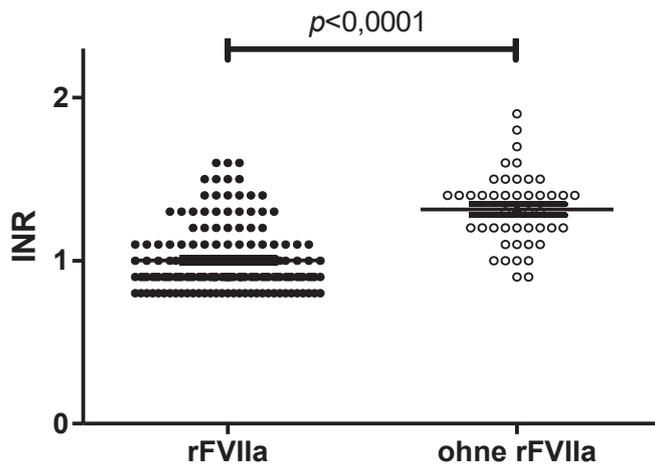


Abb. 23: Allgemeine hämostaseologische Optimierung durch niedrig-dosierte rFVIIa-Applikation. INR-Werte der Patienten nach klinischer Hämostase *mit* (n=167) versus *ohne* (n=45) intraoperative niedrig-dosierte rFVIIa-Therapie.

INR=International Normalized Ratio, rFVIIa=rekombinanter aktivierter Faktor VII

5. Diskussion

Die Sicherheit des rFVIIa bei Patienten mit erworbener Hämophilie, die durch Hemmkörper oder hereditäre Thrombozytendysfunktionen erschwert wird, ist gut dokumentiert (83); dahingegen ist die Datenlage bei kardiochirurgischen Patienten uneindeutig. (44,74,76–80,84–86) Bei der gegebenen pathophysiologischen Komplexität und Dynamik einer massiven Blutung ist die Sicherheit und Effizienz abhängig von begleitenden Therapien, dem Zeitpunkt der Applikation und der Dosierung. In den vorliegenden Studien unterliegt das Management dieser Kofaktoren einer breiten Variation oder ist nur notdürftig.

In unserer Studie wurde zunächst durch Echt-Zeit-Messungen das hämostatische Defizit gezielt identifiziert und anschließend nach Dosis-Wirkungs-Standard und klinischem Blutungsscore substituiert, bevor eine Applikation von vld-rFVIIa erfolgte. Auf diese Weise wurde die Gerinnung aller Patienten für die klinische Beurteilung des Blutungsrückgangs ausgeglichen. Patienten mit einer persistierenden Blutung erhielten unverzüglich vld-rFVIIa um die Blutung nicht voranschreiten zu lassen.

Die Definition von „low dose“ rFVIIa ist in der Literatur mit Mittelwerten um 12-42 µg/kg KG sehr breit gefächert. (76,87–91) Brase *et al.* berichteten über ähnliche Dosierung wie in unserer Studie, (91) allerdings ist die Aussagekraft in Bezug auf die Sicherheit und die Rate an thromboembolischen Ereignissen durch die geringe Patientenanzahl und das Beschränken auf kardiochirurgische Eingriffe mit niedriger thromboembolischer Inzidenz (92) limitiert. Nach bestem Wissen ist unsere gegenwärtige Analyse die erste, die bei Einschluss von Hochrisiko-Patienten (z.B. Aorten Chirurgie, Endokarditis, Rezidiv-Operation, Notfall-Operation) und konsequenter niedriger Dosierung (≤ 20 µg/kg KG bei allen Patienten, Median: 13,3 µg/kg KG, Mittelwert: 14,1 µg/kg KG) ein sicheres Profil von rFVIIa etabliert. Dabei zeigten sich weder eine erhöhte Morbidität noch Mortalität durch vld-rFVIIa [Abb. 11 und Abb. 12].

Gemäß Meta-Analysen sind Thromboembolien die führende Komplikation in Folge einer rFVIIa-Applikation im *off-label*-Gebrauch. (84,93,94) So beschreiben Levi *et al.* in einer Metaanalyse von 35 randomisierten, klinischen Studien mit 4468 eingeschlossenen Patienten, dass die Therapie mit hochdosiertem rFVIIa bei 5,5% (versus 3,3%) der therapierten Patienten zu einem

thromboembolischen Ereignis führt, wobei die Thromboembolierate mit dem Alter zunimmt. (84) In diesem Zusammenhang wurde bei Patienten >75 Jahre eine Rate von 10,8% versus 4,1% in der Kontrollgruppe ($p=0,02$) nachgewiesen. Register-Studien lieferten gleiche Informationen. (77,95) Im Gegensatz dazu konnte das erhöhte thromboembolische Risiko in Studien mit gering dosiertem rFVIIa, also <40 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$, nicht bestätigt werden. (90,91,96,97) Yan *et al.* konstatierten in ihrer Studie mit 71 Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Inzidenz schwerwiegender negativer Ereignisse zwischen beiden Untersuchungsgruppen. (96) Dazu gehören insbesondere die Rate an Rezidiv-Operationen, Herzrhythmusstörungen, akutem Nierenversagen mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren und cerebrovaskulärem Insult. Auch die Studie von Andersen *et al.*, bei der intraoperativ im Median 32 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ rFVIIa an 77 von 165 Patienten verabreicht worden sind, ergab keine Signifikanzen im Vergleich der Thromboembolie-, Schlaganfall- oder Myokardinfarktrate. (97) Dennoch ist die Aussagekraft dieser Studien durch geringe Fallzahlen eingeschränkt. Unsere Untersuchung mit $n=167$ therapierten Patienten scheint ausreichend stark zu sein um zu bekräftigen, dass vld-rFVIIa in Bezug auf das thromboembolische Risiko sicher ist [Abb. 5]. Hier stellte sich weder intrahospital noch in der Langzeitbeobachtung heraus, dass zwischen den beiden Gruppen signifikante Unterschiede bezüglich der Gesamtthromboembolierate (9,58% der rFVIIa-Patienten versus 10,53%, $p=0,841$) oder der einzelnen Untergruppen wie CVI, MI, TVT und LAE vorliegen.

Mitunter ist die lokal begrenzte hämostatische Wirkung von rFVIIa ein Grund für die postulierte sichere Anwendbarkeit, da sich die Wirkung nur in Anwesenheit des lokal exprimierten TF zeige, dessen Aktivierung auf den Ort des vaskulären Defekts beschränkt sei. (114) Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass es möglicherweise durch rupturierte artherosklerotische Ablagerungen oder systemische Freisetzung von TF im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie zu einer Erhöhung des Risikos für ein thromboembolisches Ereignis infolge einer rFVIIa-Applikation kommen kann. (115) Zudem kann es bei massiven Gewebeverletzungen zu einer erhöhten Exprimierung von TF kommen, der daraufhin in gesteigerter Menge im zirkulierenden Blut vorhanden ist, sodass die Möglichkeit systemischer Thromboembolien durch rFVIIa theoretisch besteht. (49)

Dennoch wurden weder in unserer Studie noch in Publikationen mit niedrig-dosierter rFVIIa-Therapie gehäufte Thromboembolieraten detektiert. (90,97) Karkouti *et al.* konnten zeigen, dass eine erhöhte Thromboembolierate nicht mit einer rFVIIa-Applikation korreliert, sofern das Risiko in Bezug auf das Transfusionsvolumen korrigiert wurde. (77) Daraus folgt, dass eine massive Blutung per se als thromboembolisches Risiko angesehen werden muss. (98) Eine starke Hämorrhagie ist durch eine intravasale Umsatzsteigerung von Thrombozyten und plasmatischen Gerinnungsfaktoren charakterisiert. Zudem erhöht die überschwellige Alteration der Kompensationsfähigkeit des Hämostasesystems das Risiko für thromboembolische Ereignisse deutlich. (97) Bei Heranziehen einer persistierenden Blutung als notwendige Voraussetzung für eine rFVIIa-Applikation, (73–75,99,100) wird folglich der Blick auf das thromboembolische Risiko von rFVIIa verwischt. Diesen Bias umgingen wir indem jede rFVIIa-Intervention direkt im Anschluss an den Ausgleich eines hämostatischen Defizits durch zielgerichtete Substitution durchgeführt wurde. Insgesamt bildet sich in unserer Studie der Trend ab, dass rFVIIa durch Verminderung der Blutungsmenge [Abb. 18] auch das thromboembolische Risiko senkt [Abb. 5].

Unsere Ergebnisse suggerieren, dass diese „*hit gently and early*“-Strategie auch andere unerwünschte Effekte, wie renale Komplikationen im Sinne eines akuten Nierenversagens [Abb. 6] mit eventuell notwendiger intermittierender Dialyse [Abb. 7], erhöhte invasive Beatmungszeiten oder eine verlängerte Hospitalisationsdauer [Abb. 8] nicht negativ beeinflusst. Diese wurden in einigen Publikationen bereits diskutiert. (75,76,91,96,97,101–103) Die Arbeitsgruppe um Chapman detektierte keine signifikanten Differenzen bezüglich eines akuten Nierenversagens (8,5% versus 7,0%; $p = 0,57$) zwischen der rFVIIa-Gruppe und der Kontrollgruppe. (75) Im Gegensatz dazu beschrieben Alfirevic *et al.* 2014 in ihrer Studie eine erhöhte renale Morbidität, sowie eine verlängerte Intubationszeit (8 versus 3 Tage, $p < 0,001$) und eine erhöhte Krankenhausaufenthaltsdauer (36 versus 21 Tage, $p < 0,001$) bei den Patienten, die eine rFVIIa-Applikation erhalten haben, im Vergleich zu der Kontrollgruppe. (76) Allerdings ist bei den divergierenden Ergebnissen anzumerken, dass die rFVIIa-Dosierungen nicht vergleichbar waren. Entgegen unserer einmaligen „*very low*“-Dosis mit $\leq 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ KG wurden hier kumulativ 78-173 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG rFVIIa injiziert. Ferner befanden sich

die Patienten der rFVIIa-Gruppe in einer schlechteren medizinischen Verfassung und hatten mehr Komorbiditäten, Herzinsuffizienz (53% versus 20%, STD=0,74), Nierenerkrankung im Endstadium (10% versus 0%, STD (Standardisierte Differenz)=0,45), Rezidiv-Eingriffe (49% versus 17%, STD=0,71) und Notfalleingriffe (30% versus 6%, STD=0,67) eingeschlossen, was mitunter eine Ursache für die heterogenen Erkenntnisse darstellen kann. Im Gegensatz dazu zeigten sich die Patienten unserer Studiengruppe und der Kontrollgruppe äquivalent: Durch eine präoperative Risikostratifizierung von Mortalität und Blutung anhand des *EuroSCORE II* (82) und des *Papworth Bleeding Risk Stratification Score* (6) machten wir die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen quantifizierbar.

Darüber hinaus impliziert unsere Strategie auch die Vermeidung intravenöser Volumenbelastung, was laut einer Studie von Pradeep *et al.* ebenfalls negative Auswirkungen, wie einer erhöhte 90-Tage-Mortalität verhindert. (104)

Das Echt-Zeit-Gerinnungsmonitoring erwies sich bei kardiochirurgischen Operationen als effektive Methode zur Reduktion von Blutungen sowie des Transfusionsbedarfs. (105–107) Karkouti *et al.* (105) behandelten in einer randomisierten, kontrollierten Multicenter-Studie 7402 Patienten während kardiochirurgischer Interventionen und konnten den Transfusionsbedarf an Erythrozyten, Thrombozyten und die Rate an massiven Blutungen durch die *Point-of-Care*-Diagnostik und verbessertes Blutungsmanagement signifikant reduzieren. In einer anderen randomisierten, kontrollierten Studie von der Arbeitsgruppe um Weber (106) konnte ein signifikant verringerter Transfusionsbedarf in der *Point-of-Care*-Gruppe mit 3 versus 5 Erythrozytenkonzentrations-einheiten nachgewiesen werden. Konsequenterweise wurde das Echt-Zeit-Monitoring in die aktuellen Leitlinien aufgenommen. (78,79) Zudem lässt es die Einhaltung der therapeutischen Regel „so wenig wie möglich, so viel wie nötig“ zu, da durch die alleinige Beurteilung der Blutung basierend auf klinischen Befunden keine klare Differenzierung der hämotherapeutischen Bedürfnisse möglich ist. Dieser zielgerichtete, hämotherapeutische Standard ermöglicht eine objektive und balancierte Substitution bei allen Patienten.

Die Steigerung der Thrombinbildung durch rFVIIa scheint viele nachgeschaltete Effekte zu induzieren. Unter anderem gehört dazu die Optimierung der Adhäsion,

Aggregation und prokoagulatorischen Funktion von Thrombozyten, eine beschleunigte Fibrinbildung, die Verbesserung der Fibrinstruktur und der Resistenz gegenüber Fibrinolyse und die Akzeleration des initialen Wundheilungsprozesses. (108) Der rFVIIa wird bei Hämophilie genutzt um einen Mangel an FVIII unter ansonsten intakten hämostatischen Rahmenbedingungen auszugleichen. Im Gegensatz dazu ist die Koagulopathie bei kardiovaskularchirurgischen Eingriffen mit kardiopulmonalem Bypass komplex. (109) Dementsprechend kann rFVIIa diese antihämorrhagischen nachgeschalteten Effekte einer verbesserten Thrombinbildung nur zeigen, wenn die notwendigen Substrate wie funktionelle Thrombozyten, Fibrinogen und Faktor XIII in ausreichendem Maß verfügbar sind. Somit scheint der direkte Ausgleich der Substratdefizite entscheidend für die Wirksamkeit von rFVIIa. Außerdem ermöglicht es die Minimierung der rFVIIa-Dosis, was wiederum wichtige Auswirkungen auf die Sicherheit hat, besonders wo ein weiterer Aspekt der Gerinnungsstörung bei kardiochirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine die prothrombotische Aktivierung ist. (110) Wichtiger als ein „universaler hämostatischer Wirkstoff“ zu sein, ist der therapeutische Erfolg von rFVIIa abhängig vom ganzheitlichen hämostaseologischen Ansatz.

Die Hämostase durch eine einmalige Applikation von vld-rFVIIa war äußerst effektiv, wenn man berücksichtigt, dass zum Zeitpunkt des Sternumverschlusses bei 61,3% beziehungsweise 88,6% der Patienten kein weiterer Bedarf an hämotherapeutischer Intervention bestand [Abb. 15]. Darüber hinaus hat vld-rFVIIa einen begünstigenden Effekt auf die nachfolgende Substitution bei 97,8% der Patienten mit unvollständiger Hämostase nach vld-rFVIIa-Applikation im Vergleich zu lediglich 47,3% der Patienten ohne vorherigen rFVIIa [S2np in Abb. 15]. Die postoperative Blutungswahrscheinlichkeit, für die der Transfusionsbedarf, die Drainagevolumina und die Rethorakotomierate [Abb. 19] einen Indikator darstellten, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den exzessiven Blutern mit vld-rFVIIa-Intervention und denjenigen Patienten, die alleinig durch die Substitutionstherapie Blutungsstillstand erreichten [Abb. 17]. Demnach ist unsere Studie in Übereinstimmung mit publizierten Daten, die das Potential von rFVIIa aufzeigen die Blutung und den Transfusionsbedarf zu verringern. (93–95) Zatta *et al.* publizierten 2015, dass in einer Registerstudie mit

3446 eingeschlossenen Patientenfällen nach einer rFVIIa-Applikation bei 74% eine Reduktion der Blutung zu beobachten war. (95) Über einen verminderten Blutverlust (mittlere Differenz (MD) -297ml; 95% KI -416 bis -178) und geringere Transfusionsvolumina von Erythrozytenkonzentraten (MD -261ml; 95% KI -367 bis -154) bei Patienten mit rFVIIa-Therapie berichten Simpson *et al.* (93) Außerdem zeigte sich in unserer Studie die Re-Thorakotomierate innerhalb von 24h postoperativ sowohl in der vld-rFVIIa-Gruppe mit 4,19% als auch in der Gruppe ohne rFVIIa-Applikation mit 4,44% gleichermaßen niedrig, $p=1,000$. Diese Ergebnisse spiegeln auch die von Moulton *et al.* und Jonathan Unsworth-White *et al.* erhobenen Daten wider. (2,3) Hier lag die Re-Sternotomierate bei Durchschnittlich 2-6%.

Wir schlussfolgerten, dass rFVIIa unter den beschriebenen Voraussetzungen in weitaus geringeren Dosen effektiv ist als bisher angenommen. (71,74,75,87,100,103,111) Auch die Arbeitsgruppe um Masud kam in ihrer Studie mit einer mittleren Dosis von $56,2 \pm 26,5 \mu\text{g/kg KG}$ zu ähnlichen Ergebnissen. (103)

Die hämostaseologische Effizienz bezüglich der Verkürzung der Prothrombinzeit mit einer Differenz von ungefähr 3 s zugunsten der vld-rFVIIa-Gruppe [Abb. 22] und einer hochsignifikanten Verringerung des INR auf $1 \pm 0,02$ versus $1,3 \pm 0,03$ in der Kontrollgruppe [Abb. 23] korrespondierte mit den Daten, die bereits für höhere Dosierungen von rFVIIa erhoben worden sind. (71,73,97,112,113)

Anders als bei Diprose *et al.* (71) stellten wir auch durch viskoelastische Tests [Abb. 20] einen signifikanten rFVIIa-Effekt fest, der nicht auf einer vorherigen höheren PPSB-Dosierung der Gruppe ohne vld-rFVIIa-Gabe beruhte [Abb. 21]. Grund für den Unterschied scheint folgendes zu sein: rFVIIa wirkt vor allem auf Parameter der extrinsischen Gerinnungskaskade, was eine *clotting time* Beurteilung durch Stimulation mit *tissue factor* anstatt mit Koalin erfordert.

Die Arbeitsgruppe um Zatta publizierte in einer Registerstudie ganz ähnliche Ergebnisse die Änderung der Gerinnungsparameter betreffend wie wir. (95) Nach der Applikation von rFVIIa veränderten sich unter anderem folgende Parameter signifikant ($p < 0,001$): Die Prothrombinzeit sank von initial 18 Sekunden auf 13 Sekunden und der INR-Wert fiel von 1,5 auf 1,0.

Insgesamt macht die klinische Beobachtung kombiniert mit den hämostaseologischen Testergebnissen das hämostatische Potential von vld-rFVIIa übereinstimmend ersichtlich.

Die Limitation der Studie besteht darin, dass die Daten in einem einzigen Zentrum erhoben worden sind, was mit einer fehlenden externen Validität assoziiert ist. Durch den *speed-up*-Charakter, also beschleunigten Verfahren unserer Methode ist eine intraoperative Messung der intraoperativen Blutung nicht möglich, sodass diese auf einem klinischen *Scoring*-System beruht. Trotz unseres prospektiven und kontrollierten Ansatzes, limitiert das beobachtende Design die Transferierbarkeit der Ergebnisse. Auch die Übertragbarkeit in andere klinische Settings als die Kardiochirurgie muss bewertet werden. Abschließend sei gesagt, dass die Dosisreduktion von rFVIIa und das begleitende Blutungsmanagement, während sich der nicht-indikationsgeschützte Gebrauch von rFVIIa ausbreitet, gründlich überdacht werden sollte. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass stellvertretende Wiederherstellung des hämostatischen Potentials mit nachträglicher vld-rFVIIa-Triggerung eines kurzzeitigen Thrombin-Burst ein neues Paradigma bei der Therapie massiver Blutungen repräsentieren könnte.

5.1. Schlussfolgerungen

Im Rahmen dieser prospektiven und kontrollierten Studie mit beobachtendem Design fanden wir über den Einsatz von rekombinantem aktiviertem FVII bei kardiochirurgischen Patienten, die in der Zeit von August 2013 bis Dezember 2014 einen herzchirurgischen Eingriff im Uniklinikum Düsseldorf erhielten (n=281), heraus, dass die Anwendung von rFVIIa mit einer Reduktion der Transfusion von Blutprodukten assoziiert ist, und dass es nachdem Gerinnungsdefizite ausgeglichen worden sind, weder mit einer erhöhten Mortalität noch mit einer erhöhten Morbidität beziehungsweise Rate an thromboembolischen Komplikationen vergesellschaftet ist. Abschließend suggerieren die Daten zusätzlich, dass die Effektivität des Wirkstoffs erhöht werden kann, wenn dieser frühzeitig bei entsprechendem Risikoprofil beziehungsweise beim Auftreten einer therapierefraktären Blutung appliziert wird. Wichtig dabei ist, dass zuvor die Rahmenbedingungen einer adäquaten Menge an zirkulierenden Gerinnungsfaktoren hergestellt werden. Zudem stellte

sich heraus, dass rFVIIa unter diesen Voraussetzungen in weitaus geringeren Dosierungen als bislang vermutet effektiv ist. Um diese Ergebnisse zu bestätigen sind randomisierte, klinische Studien notwendig. Auch die Übertragbarkeit in andere klinische Settings als die Kardiovaskularchirurgie muss zukünftig noch beurteilt werden.

7. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Parr KG, Patel MA, Dekker R, Levin R, Glynn R, Avorn J, u. a. Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1. April 2003;17(2):176–81.
2. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1. Mai 1996;111(5):1037–46.
3. Jonathan Unsworth-White M, Herriot A, Valencia O, Poloniecki J, John Smith EE, Murday AJ, u. a. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: A marker for increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg.* 1. März 1995;59(3):664–7.
4. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med.* 1. Oktober 2004;30(10):1873–81.
5. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg.* 1. November 2001;72(5):S1821–31.
6. Vuylsteke A, Pagel C, Gerrard C, Reddy B, Nashef S, Aldam P, u. a. The Papworth Bleeding Risk Score: a stratification scheme for identifying cardiac surgery patients at risk of excessive early postoperative bleeding. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1. Juni 2011;39(6):924–30.
7. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *The Lancet.* 11. Januar 2003;361(9352):161–9.
8. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, u. a. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion (Paris).* 1. Oktober 2004;44(10):1453–62.
9. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 1. Oktober 2002;74(4):1180–6.
10. Hedner U. Recombinant activated factor VII: 30 years of research and innovation. *Blood Rev.* 1. Juni 2015;29:S4–8.
11. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol.* 1. Dezember 1997;99(3):542–7.
12. Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Platelet procoagulant complex assembly in a tissue factor-initiated system. *Br J Haematol.* 1. Oktober 1994;88(2):364–71.
13. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and Thrombin Generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1. September 2002;22(9):1381–9.
14. Hoffman M, Monroe DM. The action of high-dose factor VIIa (FVIIa) in a cell-based model of hemostasis. *Semin Hematol.* 1. Oktober 2001;38:6–9.
15. Blombäck B. FIBRINOGEN AND FIBRIN-PROTEINS WITH COMPLEX ROLES IN HEMOSTASIS AND THROMBOSIS. *Thromb Res.* 1. Juli 1996;83(1):1–75.

16. Hedner U. Factor VIIa and its potential therapeutic use in bleeding-associated pathologies. *Thromb Haemost.* Oktober 2008;100(4):557–62.
17. Telgt DSC, Macik BG, McCord DM, Monroe DM, Roberts HR. Mechanism by which recombinant factor VIIa shortens the aPTT: Activation of factor X in the absence of tissue factor. *Thromb Res.* 1. Dezember 1989;56(5):603–9.
18. Rao LV, Rapaport SI. Factor VIIa-catalyzed activation of factor X independent of tissue factor: its possible significance for control of hemophilic bleeding by infused factor VIIa. *Blood.* 1. März 1990;75(5):1069–73.
19. Dempfle C-E. Gerinnungsstörungen bei Sepsis, Sepsis-associated coagulation disorders. *Hämostaseologie.* Februar 2005;25(02):183–9.
20. Hedner U. Dosing and Monitoring NovoSeven® Treatment. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 1996;26(Suppl. 1):102–8.
21. bi00420a030.pdf [Internet]. [zitiert 19. Januar 2018]. Verfügbar unter: <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/bi00420a030>
22. Hagen FS, Gray CL, O'Hara P, Grant FJ, Saari GC, Woodbury RG, u. a. Characterization of a cDNA coding for human factor VII. *Proc Natl Acad Sci U S A.* April 1986;83(8):2412–6.
23. Hedner U, Kisiel W. Use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high-titer inhibitors. *J Clin Invest.* 1. Juni 1983;71(6):1836–41.
24. Hedner U, Glazer S, Pingel K, Alberts KA, Blombäck M, Schulman S, u. a. SUCCESSFUL USE OF RECOMBINANT FACTOR VIIa IN PATIENT WITH SEVERE HAEMOPHILIA A DURING SYNOVECTOMY. *The Lancet.* 19. November 1988;332(8621):1193.
25. Hedner U, Bjoern S, Bernvil SS, Tengborn L, Stigendahl L. Clinical Experience with Human Plasma-Derived Factor VIIa in Patients with Hemophilia A and High Titer Inhibitors. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 1989;19(6):335–43.
26. Macik BG, Hohneker J, Roberts HR, Griffin AM. Use of recombinant activated factor VII for treatment of a retropharyngeal hemorrhage in a hemophilic patient with a high titer inhibitor. *Am J Hematol.* 1. November 1989;32(3):232–4.
27. Hedner U. Factor VIIa in the treatment of haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* August 1990;1(3):307–17.
28. Hedner U. Mechanism of action, development and clinical experience of recombinant FVIIa. *J Biotechnol.* 5. August 2006;124(4):747–57.
29. WC500030873.pdf [Internet]. [zitiert 19. Januar 2018]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000074/WC500030873.pdf
30. NovoSeven® RT (Coagulation Factor VIIa [Recombinant]) | NovoSeven® RT for Patients [Internet]. [zitiert 17. Januar 2018]. Verfügbar unter: <https://www.novosevenrt.com/>

31. Kessler CM. New products for managing inhibitors to coagulation factors: a focus on recombinant factor VIIa concentrate. *Curr Opin Hematol*. November 2000;7(6):408.
32. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM, u. a. Home Treatment of Mild to Moderate Bleeding Episodes Using Recombinant Factor VIIa (Novoseven) in Haemophiliacs with Inhibitors. *Thromb Haemost*. Dezember 1998;80(06):912–8.
33. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, Randomised Trial of Two Doses of rFVIIa (NovoSeven) in Haemophilia Patients with Inhibitors Undergoing Surgery. *Thromb Haemost*. November 1998;80(05):773–8.
34. Heuer L, Blumenberg D. Management of bleeding in a multi-transfused patient with positive HLA class I alloantibodies and thrombocytopenia associated with platelet dysfunction refractory to transfusion of cross-matched platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. Juni 2005;16(4):287–90.
35. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. A possible mechanism of action of activated factor VII independent of tissue factor. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. März 1998;9 Suppl 1:S15-20.
36. Rodriguez-Merchan EC, Rocino A, Ewenstein B, Bartha L, Batorova A, Goudemand J, u. a. Consensus perspectives on surgery in haemophilia patients with inhibitors: summary statement. *Haemophilia*. 1. September 2004;10:50–2.
37. Brenner B, Wiis J. Experience with recombinant-activated factor VII in 30 patients with congenital factor VII deficiency. *Hematol Amst Neth*. Februar 2007;12(1):55–62.
38. Mariani G, Konkle BA, Ingerslev J. Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII – a critical appraisal. *Haemophilia*. 1. Januar 2006;12(1):19–27.
39. d’Oiron R, Ménart C, Trzeciak MC, Nurden P, Fressinaud E, Dreyfus M, u. a. Use of Recombinant Factor VIIa in 3 Patients with Inherited Type I Glanzmann’s Thrombasthenia Undergoing Invasive Procedures. *Thromb Haemost*. 2000;83(5):644–7.
40. Poon M-C, D’Oiron R, Von Depka M, Khair K, Négrier C, Karafoulidou A, u. a. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann’s thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemost*. 1. Juli 2004;2(7):1096–103.
41. Bolton-Maggs PHB, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, u. a. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol*. 1. Dezember 2006;135(5):603–33.
42. Goodnough LT, Levy JH. Off-Label Use of Recombinant Human Factor VIIa. *Ann Thorac Surg*. 1. August 2014;98(2):393–5.
43. Brase J, Finger B, He J, Wirtz K, Stun L, McMillen R, u. a. Analysis of Outcomes Using Low-Dose and Early Administration of Recombinant Activated Factor VII in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. 1. Juli 2016;102(1):35–40.

44. Willis C, Bird R, Mullany D, Cameron P, Phillips L. Use of rFVIIa for critical bleeding in cardiac surgery: dose variation and patient outcomes. *Vox Sang.* 1. Mai 2010;98(4):531–7.
45. MacLaren R, Weber LA, Brake H, Gardner MA, Tanzi M. A multicenter assessment of recombinant factor VIIa off-label usage: clinical experiences and associated outcomes. *Transfusion (Paris).* 1. September 2005;45(9):1434–42.
46. Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M. Safety profile of recombinant factor VIIa. *Semin Hematol.* 1. Januar 2004;41:101–8.
47. Willis CD, Cameron PA, Phillips LE. Clinical guidelines and off-license recombinant activated factor VII: content, use, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost.* 1. Dezember 2009;7(12):2016–22.
48. Neufeld EJ, Négrier C, Arkhammar P, el Fegoun SB, Simonsen MD, Rosholm A, u. a. Safety update on the use of recombinant activated factor VII in approved indications. *Blood Rev.* 1. Juni 2015;29:S34–41.
49. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *The Lancet.* 27. November 1999;354(9193):1879.
50. Kjalke M, Johannessen M, Hedner U. Effect of recombinant factor VIIa (NovoSeven®) on thrombocytopenia-like conditions in vitro. *Semin Hematol.* 1. Oktober 2001;38:15–20.
51. Kristensen J, Killander A, Hippe E, Helleberg C, Ellegård J, Holm M, u. a. Clinical Experience with Recombinant Factor VIIa in Patients with Thrombocytopenia. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 1996;26(Suppl. 1):159–64.
52. Poon M-C, Demers C, Jobin F, Wu JWY. Recombinant Factor VIIa Is Effective for Bleeding and Surgery in Patients With Glanzmann Thrombasthenia. *Blood.* 1. Dezember 1999;94(11):3951–3.
53. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT, Klompmaker IJ, Porte RJ, de Kam PJ, u. a. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Transplantation.* 15. Februar 2001;71(3):402–5.
54. Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, Geerdink MG, Keller T, Kurth K-H, u. a. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *The Lancet.* 18. Januar 2003;361(9353):201–5.
55. Berkhof FF, Eikenboom JCJ. Efficacy of recombinant activated Factor VII in patients with massive uncontrolled bleeding: a retrospective observational analysis. *Transfusion (Paris).* 1. März 2009;49(3):570–7.
56. Faydhi AA, Kassem YA, Al-Shabassy AM, Ahmed S, Al-Shareef A. Recombinant activated factor VII as treatment for intractable haemorrhage. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit.* 9. Januar 2014;19 Suppl 3:S184-189.
57. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, Aken BE van, Fennema H, Peters RJG, u. a. Ability of Recombinant Factor VIIa to Reverse the Anticoagulant Effect of the Pentasaccharide Fondaparinux in Healthy Volunteers. *Circulation.* 12. November 2002;106(20):2550–4.

58. Chan S, Kong M, Minning DM, Hedner U, Marder VJ. Assessment of recombinant factor VIIa as an antidote for bleeding induced in the rabbit by low molecular weight heparin. *J Thromb Haemost.* 1. April 2003;1(4):760–5.
59. Deveras RAE, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med.* 3. Dezember 2002;137(11):884–8.
60. Oh JJ, Akers WS, Lewis D, Ramaiah C, Flynn JD. Recombinant Factor VIIa for Refractory Bleeding After Cardiac Surgery Secondary to Anticoagulation with the Direct Thrombin Inhibitor Lepirudin. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 1. April 2006;26(4):576–7.
61. Friederich PW, Levi M, Bauer KA, Vlasuk GP, Rote WE, Breederveld D, u. a. Ability of Recombinant Factor VIIa to Generate Thrombin During Inhibition of Tissue Factor in Human Subjects. *Circulation.* 29. Mai 2001;103(21):2555–9.
62. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, u. a. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 24. Februar 2005;352(8):777–85.
63. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, u. a. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 15. Mai 2008;358(20):2127–37.
64. Kastrup M, von Heymann C, Hotz H, Konertz WF, Ziemer S, Kox WJ, u. a. Recombinant factor VIIa after aortic valve replacement in a patient with osteogenesis imperfecta. *Ann Thorac Surg.* 1. September 2002;74(3):910–2.
65. Hendriks HG, van der Maaten JM, de Wolf J, Waterbolk TW, Slooff MJ, van der Meer J. An effective treatment of severe intractable bleeding after valve repair by one single dose of activated recombinant factor VII. *Anesth Analg.* August 2001;93(2):287–289, 2nd contents page.
66. DiDomenico RJ, Massad MG, Kpodonu J, Navarro RA, Geha AS. Use of Recombinant Activated Factor VII for Bleeding Following Operations Requiring Cardiopulmonary Bypass. *Chest.* 1. Mai 2005;127(5):1828–35.
67. Al Douri M, Shafi T, Al Khudairi D, Al Bokhari E, Black L, Akinwale N, u. a. Effect of the administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa; NovoSeven) in the management of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* April 2000;11 Suppl 1:S121-127.
68. Aggarwal A, Malkovska V, Catlett JP, Alcorn K. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) as salvage treatment for intractable hemorrhage. *Thromb J.* 5. November 2004;2:9.
69. Halkos ME, Levy JH, Chen E, Reddy VS, Lattouf OM, Guyton RA, u. a. Early Experience With Activated Recombinant Factor VII for Intractable Hemorrhage After Cardiovascular Surgery. *Ann Thorac Surg.* 1. April 2005;79(4):1303–6.
70. Tomita E, Takase H, Tajima K, Suematsu Y. Change of coagulation after NovoSeven® use for bleeding during cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 1. Februar 2017;25(2):99–104.

71. Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, Gill RS. Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *BJA Br J Anaesth.* 1. November 2005;95(5):596–602.
72. Goksedef D, Panagopoulos G, Nassiri N, Levine RL, Hountis PG, Plestis KA. Intraoperative use of recombinant activated factor VII during complex aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1. Mai 2012;143(5):1198–204.
73. Karkouti K, Beattie WS, Wijesundera D n., Yau TM, McCluskey SA, Ghannam M, u. a. Recombinant factor VIIa for intractable blood loss after cardiac surgery: a propensity score–matched case-control analysis. *Transfusion (Paris).* 1. Januar 2005;45(1):26–34.
74. Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, Olsen PS, Heymann C von, Mythen M, u. a. Safety and Efficacy of Recombinant Activated Factor VII: A Randomized Placebo-Controlled Trial in the Setting of Bleeding After Cardiac Surgery. *Circulation.* 7. Juli 2009;120(1):21–7.
75. Chapman AJ, Blount AL, Davis AT, Hooker RL. Recombinant factor VIIa (NovoSeven RT) use in high risk cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1. Dezember 2011;40(6):1314–9.
76. Alfirevic A, Duncan A, You J, Lober C, Soltesz E. Recombinant Factor VII Is Associated With Worse Survival in Complex Cardiac Surgical Patients. *Ann Thorac Surg.* 1. August 2014;98(2):618–24.
77. Karkouti K, Beattie WS, Arellano R, Aye T, Bussieres JS, Callum JL, u. a. Comprehensive Canadian Review of the Off-Label Use of Recombinant Activated Factor VII in Cardiac Surgery. *Circulation.* 22. Juli 2008;118(4):331–8.
78. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC, u. a. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* Juni 2013;30(6):270–382.
79. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. *Anesthesiology.* Februar 2015;122(2):241–75.
80. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, u. a. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care.* 12. April 2016;20:100.
81. New EuroSCORE II (2011) [Internet]. [zitiert 17. März 2018]. Verfügbar unter: <http://euroscore.org/calc.html>
82. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, u. a. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1. April 2012;41(4):734–45.
83. Hacquard M, Durand M, Lecompte T, Boini S, Briançon S, Carteaux J-P. Off-label use of recombinant activated factor VII in intractable haemorrhage after cardiovascular surgery: an observational study of practices in 23 French cardiac

- centres (2005-7). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. Dezember 2011;40(6):1320–7.
84. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of Recombinant Activated Factor VII in Randomized Clinical Trials. *N Engl J Med*. 4. November 2010;363(19):1791–800.
 85. Mitra B, Phillips L, Cameron PA, Billah B, Reid C. The safety of recombinant factor VIIa in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care Edgecliff*. Juli 2010;38(4):671–7.
 86. Ponschab M, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Bignami E, Frati E, Nicolotti D, u. a. Recombinant activated factor VII increases stroke in cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Oktober 2011;25(5):804–10.
 87. Habib AM. Comparison of low- and high-dose recombinant activated factor VII for postcardiac surgical bleeding. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. September 2016;20(9):497–503.
 88. Safani M, Drachenberg MR, Ferro ET, Hill SE, Thomas GS, Bethencourt DM. Low-Dose Recombinant Activated Factor VII (rF-VIIa) for Excess Hemorrhage After Cardiac Operation. *Ann Thorac Surg*. 1. Mai 2015;99(5):1870.
 89. Garde EMW van de, Bras LJ, Heijmen RH, Knibbe CAJ, Dongen EPA van, Wiltink EHH, u. a. Low-Dose Recombinant Factor VIIa in the Management of Uncontrolled Postoperative Hemorrhage in Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1. August 2006;20(4):573–5.
 90. Gelsomino S, Lorusso R, Romagnoli S, Bevilacqua S, De Cicco G, Billè G, u. a. Treatment of refractory bleeding after cardiac operations with low-dose recombinant activated factor VII (NovoSeven®): a propensity score analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1. Januar 2008;33(1):64–71.
 91. Brase J, Finger B, He J, Wirtz K, Stun L, McMillen R, u. a. Analysis of Outcomes Using Low-Dose and Early Administration of Recombinant Activated Factor VII in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. Juli 2016;102(1):35–40.
 92. Selim M. Perioperative Stroke. *N Engl J Med*. 15. Februar 2007;356(7):706–13.
 93. Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 14. März 2012;(3):CD005011.
 94. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, u. a. Comparative Effectiveness Review: Benefits and Harms of In-Hospital Use of Recombinant Factor VIIa for Off-Label Indications. *Ann Intern Med*. 19. April 2011;154(8):529–40.
 95. Zatta A, McQuilten Z, Kandane-Rathnayake R, Isbister J, Dunkley S, McNeil J, u. a. The Australian and New Zealand Haemostasis Registry: ten years of data on off-licence use of recombinant activated factor VII. *Blood Transfus*. Januar 2015;13(1):86–99.
 96. Yan W, Xuan C, Ma G, Zhang L, Dong N, Wang Z, u. a. Combination use of platelets and recombinant activated factor VII for increased hemostasis during acute type a dissection operations. *J Cardiothorac Surg [Internet]*. 2. September

2014 [zitiert 25. Januar 2018];9. Verfügbar unter:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4156631/>

97. Andersen ND, Bhattacharya SD, Williams JB, Fosbol EL, Lockhart EL, Patel MB, u. a. Intraoperative Use of Low-Dose Recombinant Activated Factor VII During Thoracic Aortic Operations. *Ann Thorac Surg.* Juni 2012;93(6):1921–9.
98. Christensen MC, Dziewior F, Kempel A, von Heymann C. Increased Chest Tube Drainage Is Independently Associated With Adverse Outcome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1. Februar 2012;26(1):46–51.
99. Kiessling A-H, Nitsch J, Strouhal U, Kornberger A, Zierer A, Moritz A. Associated risk of recombinant activated factor VIIa application. *Heart Surg Forum.* Juni 2013;16(3):E132-136.
100. Raivio P, Suojaranta-Ylinen R, Kuitunen AH. Recombinant factor VIIa in the treatment of postoperative hemorrhage after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* Juli 2005;80(1):66–71.
101. Karkouti K, Arellano R, Aye T, Dupuis J-Y, Kent B, Lee TWR, u. a. Off-label use of recombinant activated factor VII in surgical and non-surgical patients at 16 Canadian hospitals from 2007 to 2010 (Canadian Registry Report). *Can J Anesth Can Anesth.* 1. August 2014;61(8):727–35.
102. Karimi A, Daigle SS, Smith WB, Janelle GM, Klodell CT. Efficacy and Safety of Recombinant Factor VII as Rescue for Severe Perioperative Bleeding in HeartMate II Recipients. *J Card Surg.* 1. Juni 2015;30(6):500–5.
103. Masud F, Bostan F, Chi E, Pass SE, Samir H, Stuebing K, u. a. Recombinant Factor VIIa Treatment of Severe Bleeding in Cardiac Surgery Patients: A Retrospective Analysis of Dosing, Efficacy, and Safety Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1. Februar 2009;23(1):28–33.
104. Pradeep A, Rajagopalam S, Kolli HK, Patel N, Venuto R, Lohr J, u. a. High volumes of intravenous fluid during cardiac surgery are associated with increased mortality. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2010;2(4):287–96.
105. Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, Rao V, Crowther M, Grocott HP, u. a. Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery Clinical Perspective: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 18. Oktober 2016;134(16):1152–62.
106. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, u. a. Point-of-Care Testing A Prospective, Randomized Clinical Trial of Efficacy in Coagulopathic Cardiac Surgery Patients. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* 1. September 2012;117(3):531–47.
107. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 22. August 2016;(8):CD007871.
108. Lisman T, de Groot PG. The role of cell surfaces and cellular receptors in the mode of action of recombinant factor VIIa. *Blood Rev.* 1. Juli 2015;29(4):223–9.

109. Bevan DH. Cardiac bypass haemostasis: putting blood through the mill. *Br J Haematol.* 1. Februar 1999;104(2):208–19.
110. Al-Ruzzeh S, Ibrahim K, Navia JL. Con: The Role of Recombinant Factor VIIa in the Control of Bleeding After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1. Oktober 2008;22(5):783–5.
111. Omar HR, Enten G, Karlnoski R, Ching Y-H, Mangar D, Camporesi EM. Recombinant Activated Factor VII Significantly Reduces Transfusion Requirements in Cardiothoracic Surgery. *Drugs RD.* Juni 2015;15(2):187–94.
112. Bishop CV, Renwick WEP, Hogan C, Haeusler M, Tuckfield A, Tatoulis J. Recombinant Activated Factor VII: Treating Postoperative Hemorrhage in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 1. März 2006;81(3):875–9.
113. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Nencini C, Pellegrini F, Landoni G, u. a. Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after acute aortic dissection surgery: A propensity score analysis*. *Crit Care Med.* Juli 2007;35(7):1685.
114. Hedner U. Recombinant FVIIa. *Vox Sang.* 87(s2):25–8.
115. Despotis G, Avidan M, Lublin DM. Off-Label Use of Recombinant Factor VIIA Concentrates After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 1. Juli 2005;80(1):3–5.
116. Hoffmann T, Assmann A, Dierksen A, Roussel E, Ullrich S, Lichtenberg A, u. a. A role for very low-dose recombinant activated factor VII in refractory bleeding after cardiac surgery: Lessons from an observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1. Oktober 2018; 156(4):1564-1573.e8.

9. Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Alexander Albert für die Auswahl und Vergabe des Themas sowie seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung.

Außerdem danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Alexander Assmann für die persönliche Betreuung und dafür, dass er mich durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung begleitet hat. Auch für die nicht-wissenschaftlichen und motivierenden Gespräche bin ich sehr dankbar.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. Till Hoffmann für die zuteilgewordene kompetente Expertise und die zahlreichen fachlichen Anregungen. Frau Elisabeth Roussel bin ich dankbar für die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit und für ihre kritischen Anmerkungen.

Bei allen Patienten, Angehörigen und behandelnden Hausärzten, die sich bereit erklärt haben meine Promotion zu unterstützen, möchte ich mich auch ganz herzlich für ihre Hilfe und die freundlichen Telefonate bedanken.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Familie und meinen Freunden für ihr unerschütterliches Vertrauen und die vielen lieben Worte während jeder Phase der Promotion.