

# **Rationelle Therapie**

**mit**

# **Faktor VIIa (rFVIIa)**

---

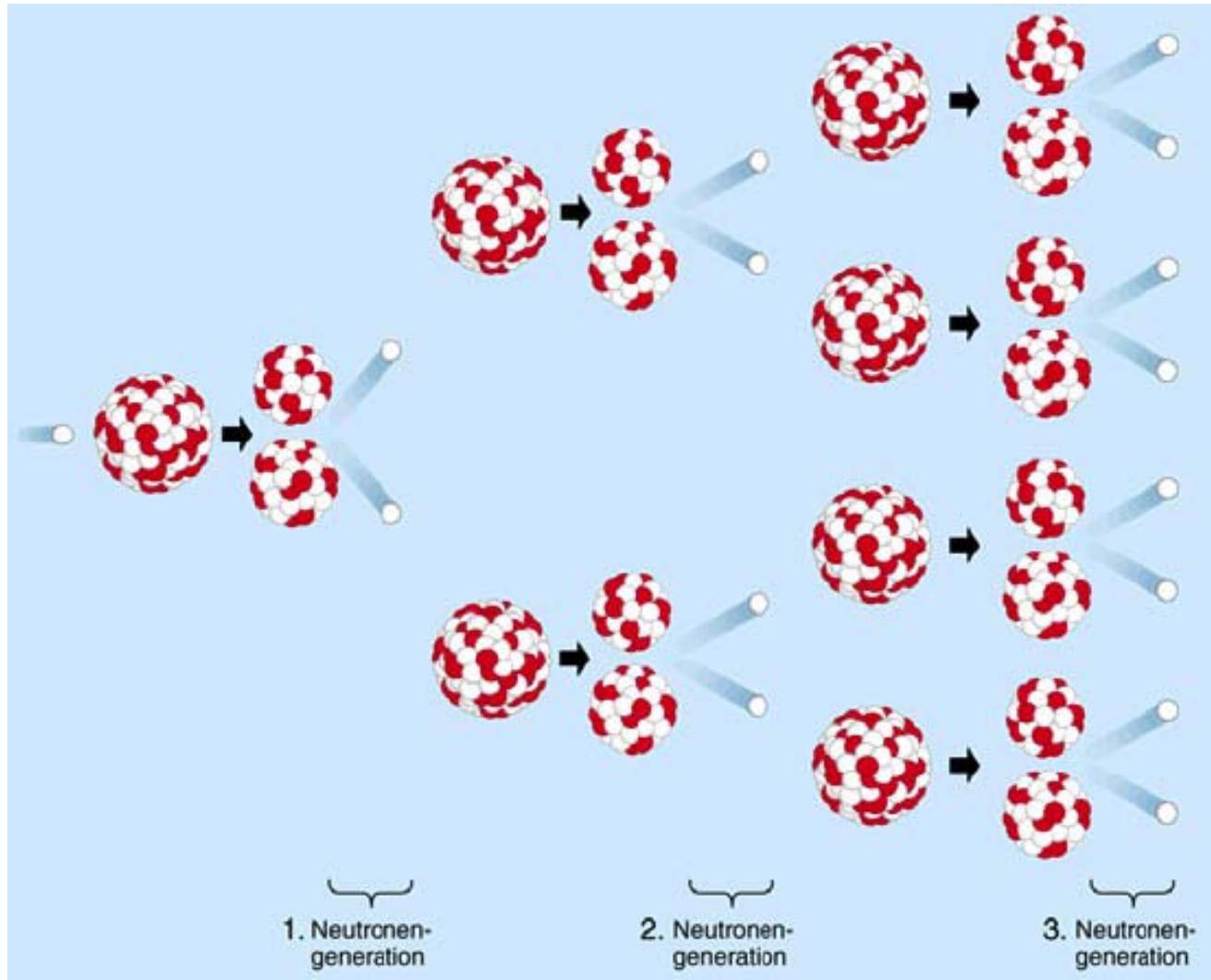
***Kursus für Klinische Hämotherapie, Sept. 2006***

# Agenda: rFVIIa

---

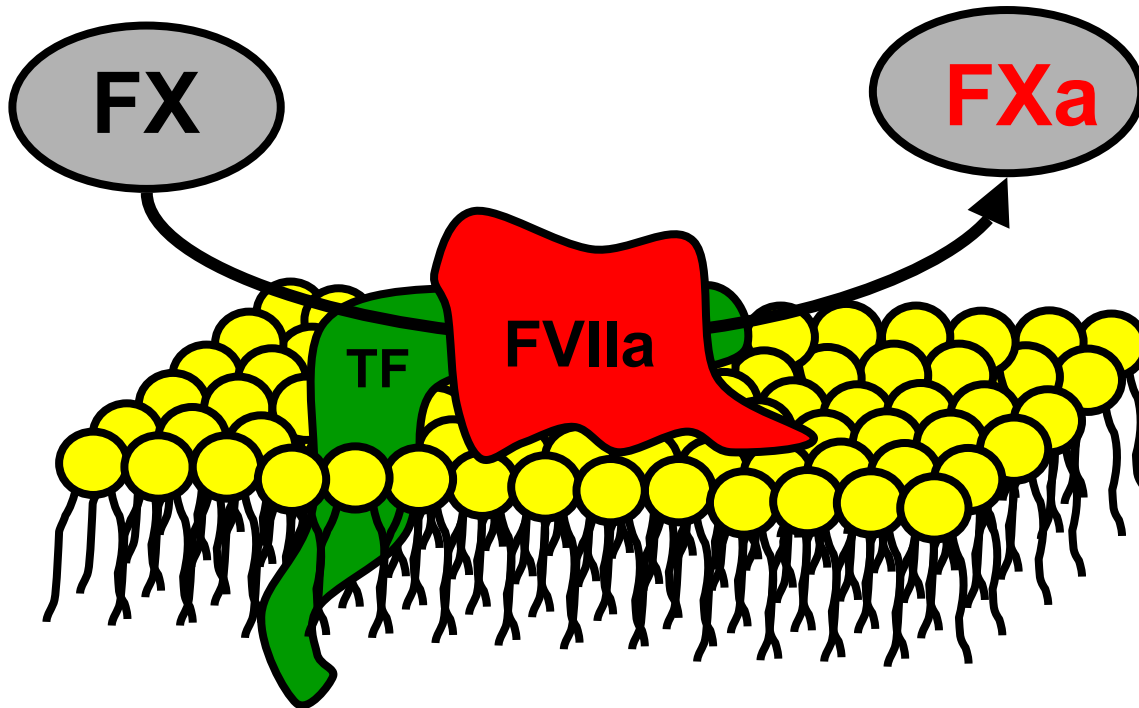
- **Wirkmechanismus**
- **Indikationen/Evidence**
- **Nebenwirkungen**
- **Ökonomie**

# Prinzip: Amplifikation



# Faktor-X-Aktivierung

---



---

*TF: Tissue factor, FVIIa: Factor VIIa*

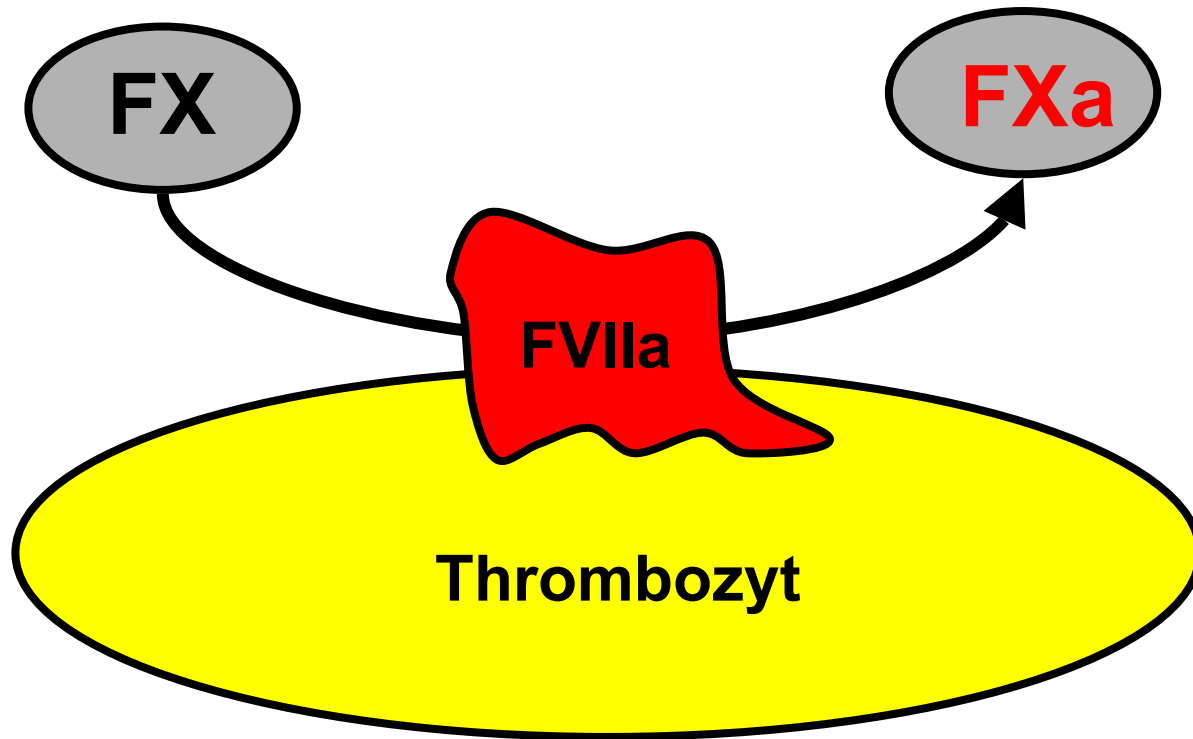
# Faktor VIIa (FVIIa)

---

- **Serinprotease**
- **Plasmakonzentration: 5 ng/ml**
- **Halbwertszeit: 2,5 h**

# TF-unabhängige Wirkung

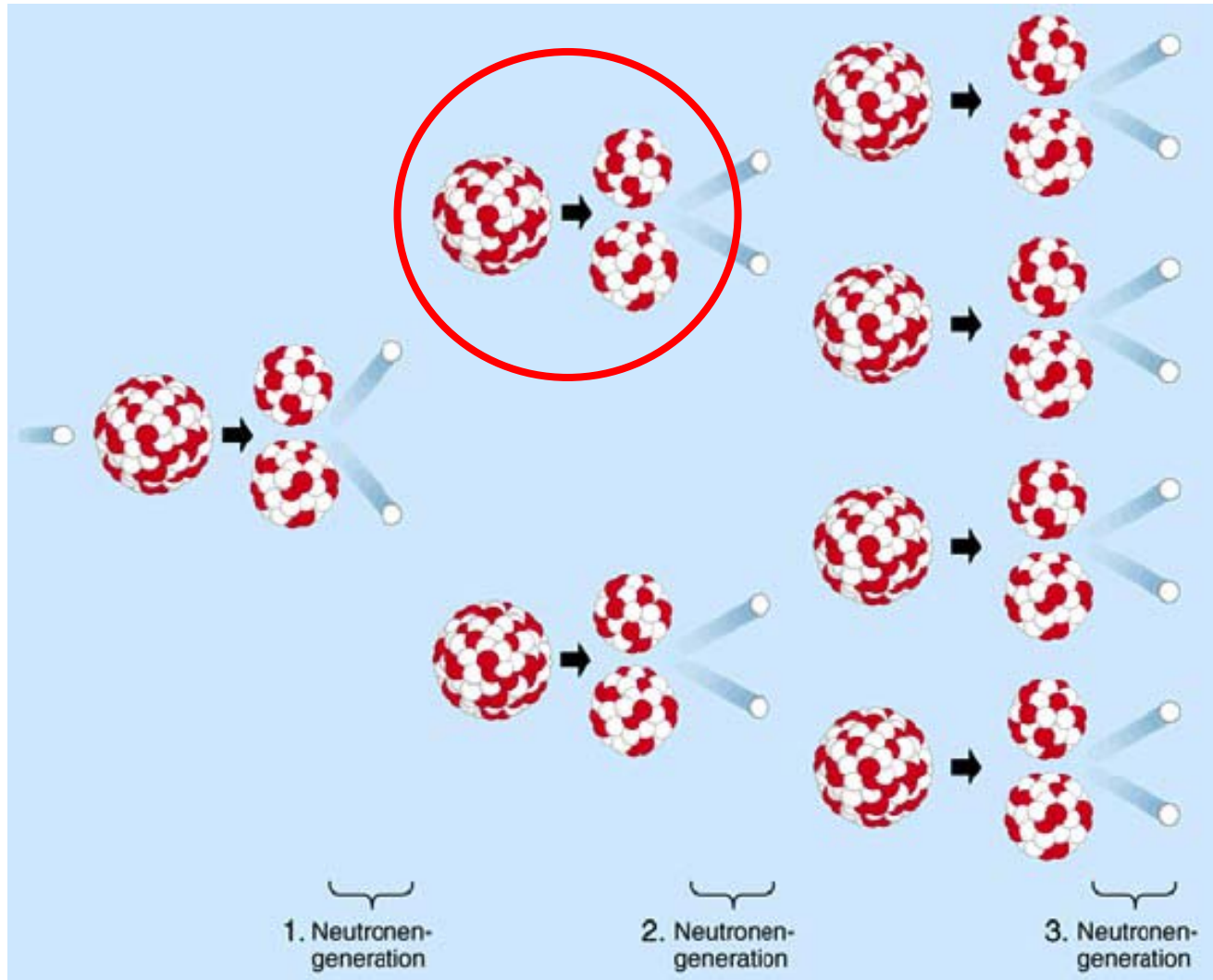
---



---

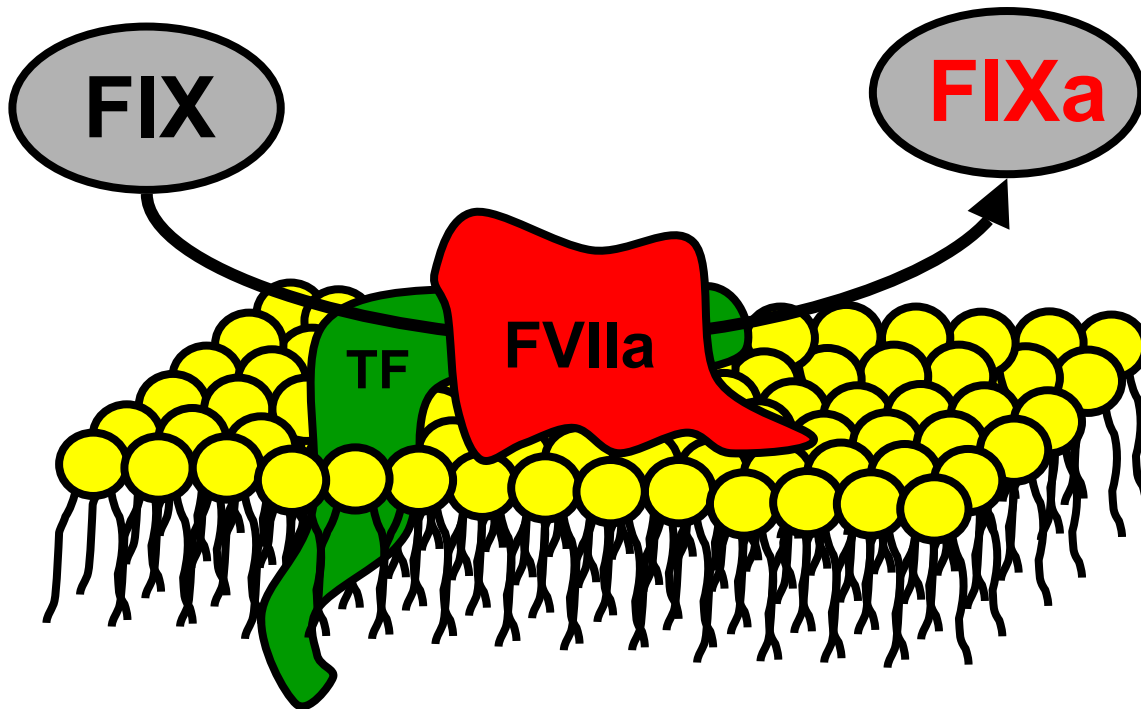
*F: Faktor, a: aktiviert*

# Prinzip: Amplifikation



# Faktor-IX-Aktivierung

---

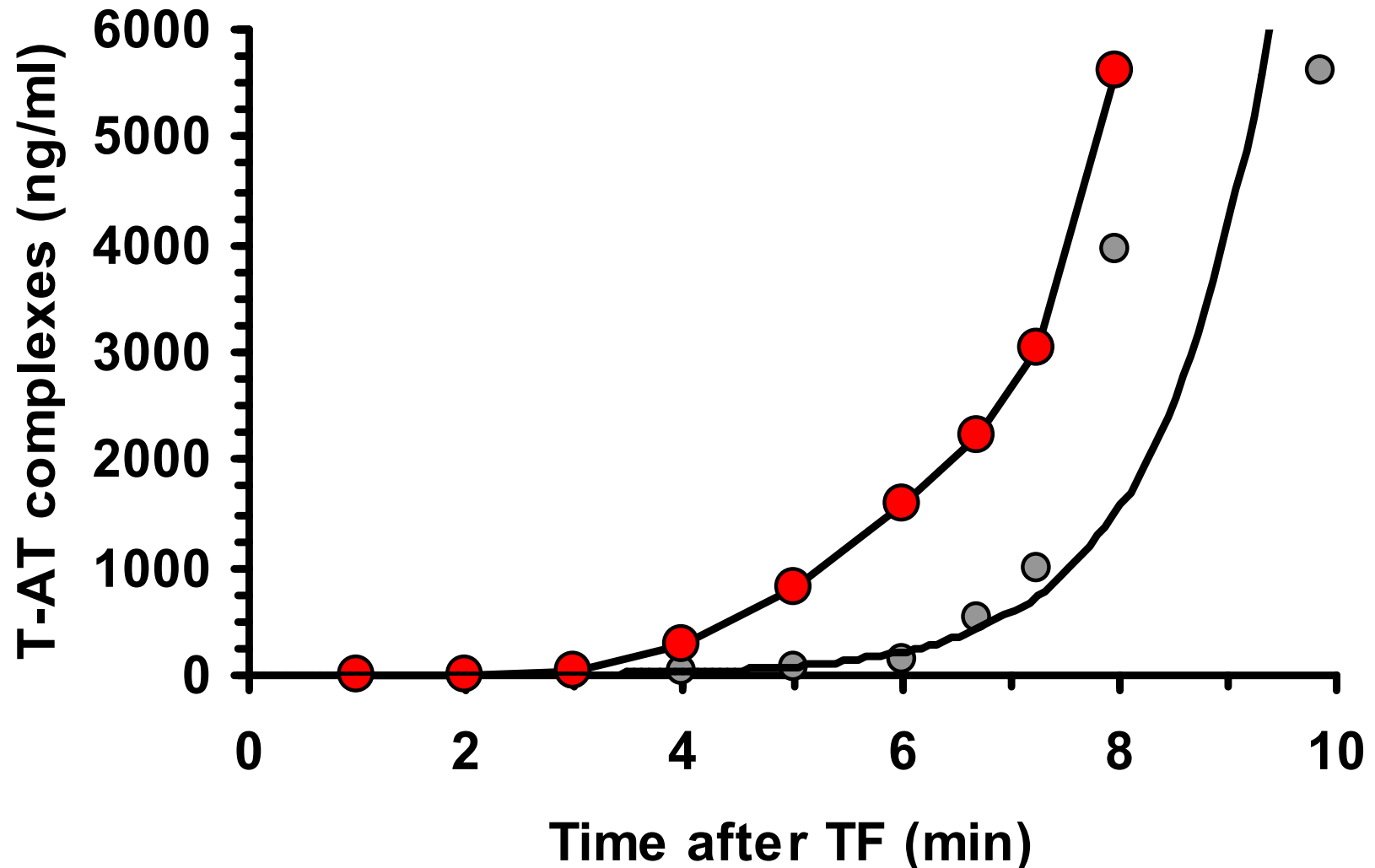


---

*TF: Tissue factor, FVIIa: Factor VIIa*



# rFVIIa & Thrombingenerierung



# rFVIIa: Wirkmechanismen

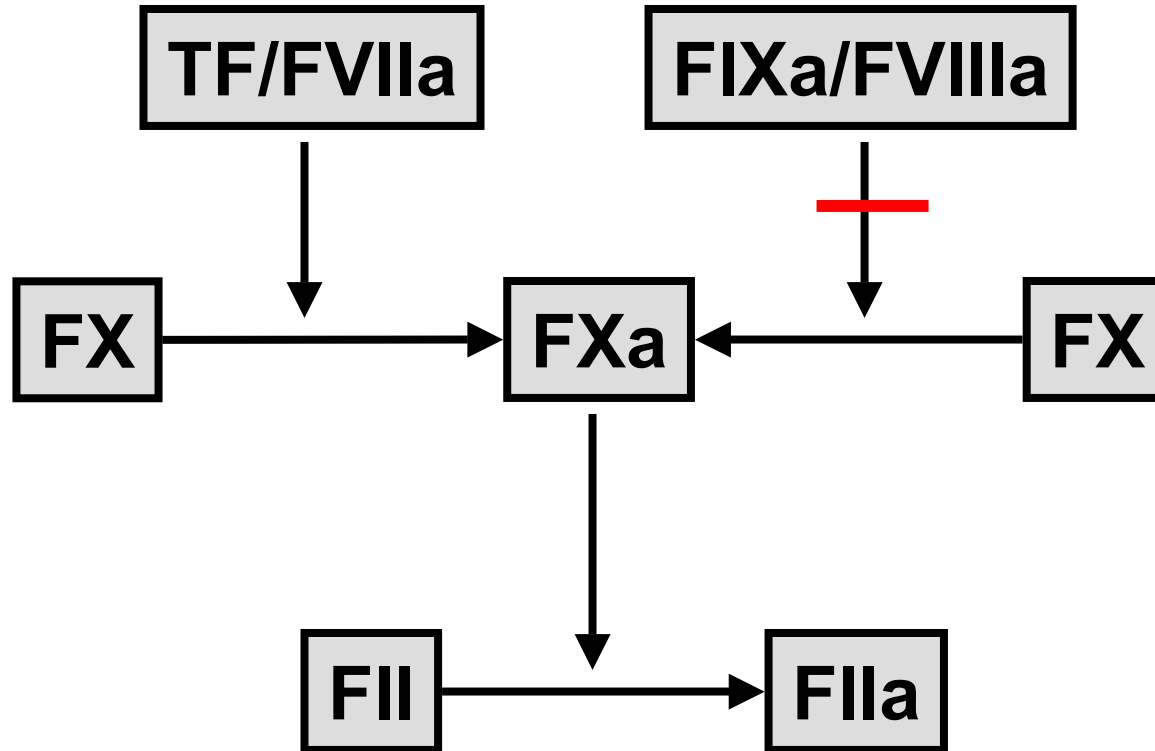
---

## Die rFVIIa-Gabe ...

- verstärkt die TF-abhängige FXa-Bildung.
- induziert eine TF-unabhängige FXa-Generierung.
- verstärkt die TF-abhängige FIXa-Bildung.
- induziert eine Thrombin-Burst.

# rFVIIa: FVIII-Bypasswirkung

---



# Hemmkörperhämophilie

---

- **Erste zugelassene Indikation**
- **klin. Einsatz seit 1988**
- **Dosierung:           90 – 100 µg/kg KG**  
**initial alle 3 – 4 h**
- **Evidenzlevel:       IC\***

---

*\* Kenet et al., J Thromb Haemost 2003; 1: 450 - 455*

# rFVIIa: Zugelassene Indikationen

---

- Hämophilie mit Hemmkörpern (> 5 BE) oder zu erwartender Boosterung
- erworbene Hämophilie
- angeborener FVII-Mangel
- Morbus Glanzmann mit Ak gegen GPIIb/IIIa und/oder HLA

---

*Stand: September 2006*

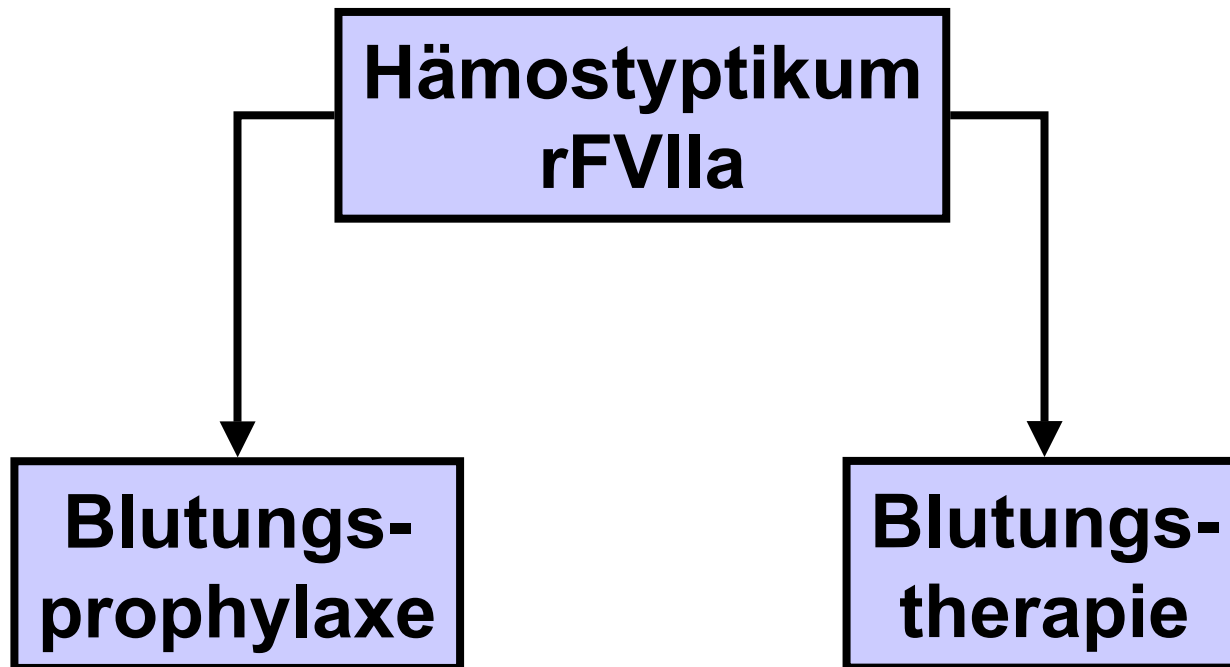
# Agenda: rFVIIa

---

- **Wirkmechanismus**
- **Indikationen/Evidence**
- **Nebenwirkungen**
- **Ökonomie**

# rFVIIa: Potenzielle Indikationen

---



# **rFVIIa: Prophylactic use**

---

<b>Studiendesign:</b>	<b>doppelblind, Plazebo-kontrolliert, randomisiert</b>
<b>Patientenkollektiv:</b>	<b>retropubische Prostektomie</b>
<b>Patientenanzahl:</b>	<b>36</b>
<b>Studienarme:</b>	<b>#1: 20 µg/kg KG rFVIIa</b>
	<b>#2: 40 µg/kg KG rFVIIa</b>
	<b>#3: Placebo</b>

---

***Friederich et al.: Lancet 2003; 361: 201 - 205***



# rFVIIa: Prophylactic use

---

**Studienarme:**    **#1: 20 µg/kg KG rFVIIa**  
                      **#2: 40 µg/kg KG rFVIIa**  
                      **#3: Placebo**

**Blutverlust:**                   **Med. (min – max)**  
                      **#1: 1235 (1025 – 1407) ml**  
                      **#2: 1089 ( 928 – 1320) ml**  
                      **#3: 2688 (1707 – 3565) ml**

---

***Friederich et al.: Lancet 2003; 361: 201 - 205***

# Prophylactic use of rFVIIa\*

---

<b>Study population:</b>	<b>Liver surgery patients (n = 182)</b>
<b>Key inclusion criteria:</b>	<b>need for partial hepatectomy</b>
<b>Study hypothesis:</b>	<b>use of rFVIIa</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>reduces intraoperative hemorrhage</b></li><li>- <b>reduces transfusion requirements</b></li><li>- <b>improves outcome</b></li></ul>

---

**\* *Lodge et al, Anesthesiology 2005; 102: 269 pp***

**Study design:** randomized, double-blind,  
placebo-controlled  
multinational

**Efficacy:** number of erythrocytes transfused  
intraoperative FFP transfusion  
blood loss during surgery

**Safety:** thromboembolic adverse events

	<b>Placebo</b>	<b>80 µg/kg rFVIIa</b>	
<b>Patients (n):</b>	<b>61</b>	<b>121</b>	
<b>Blood loss (ml):</b>	<b>1,422</b>	<b>1,073</b>	<b>p = 0.07</b>
<b>RBC (ml):</b>	<b>1,024</b>	<b>1,036</b>	
<b>OP-time (h):</b>	<b>4.06</b>	<b>3.61</b>	
<b>Thrombosis (n):</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	
<b>Major bleeds (n):</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	

# **rFVIIa: Perioperatives Hämostyptikum**

---

**Kein signifikanter Unterschied zwischen rFVIIa- und Placebo bezogen auf:**

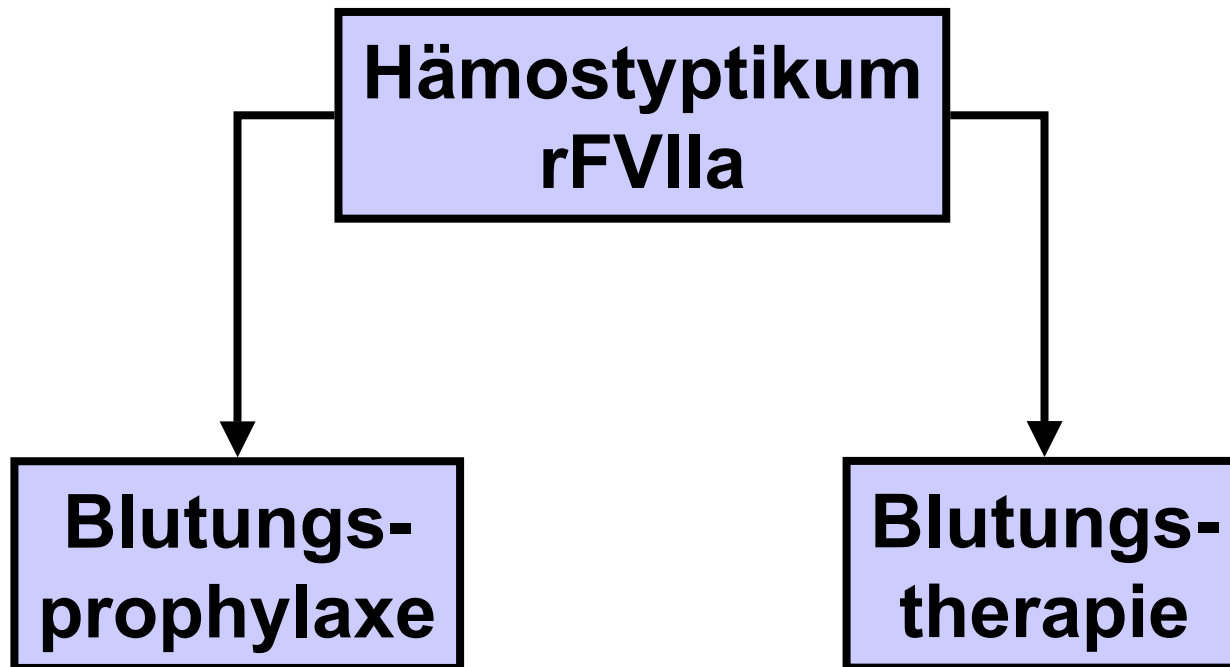
- Transfusionsbedarf**
- Aufenthaltsdauer im Krankenhaus**
- Komorbidität**
- Mortalität**

---

***Mittal und Watson, BJH 2006; 133: 355 - 363***

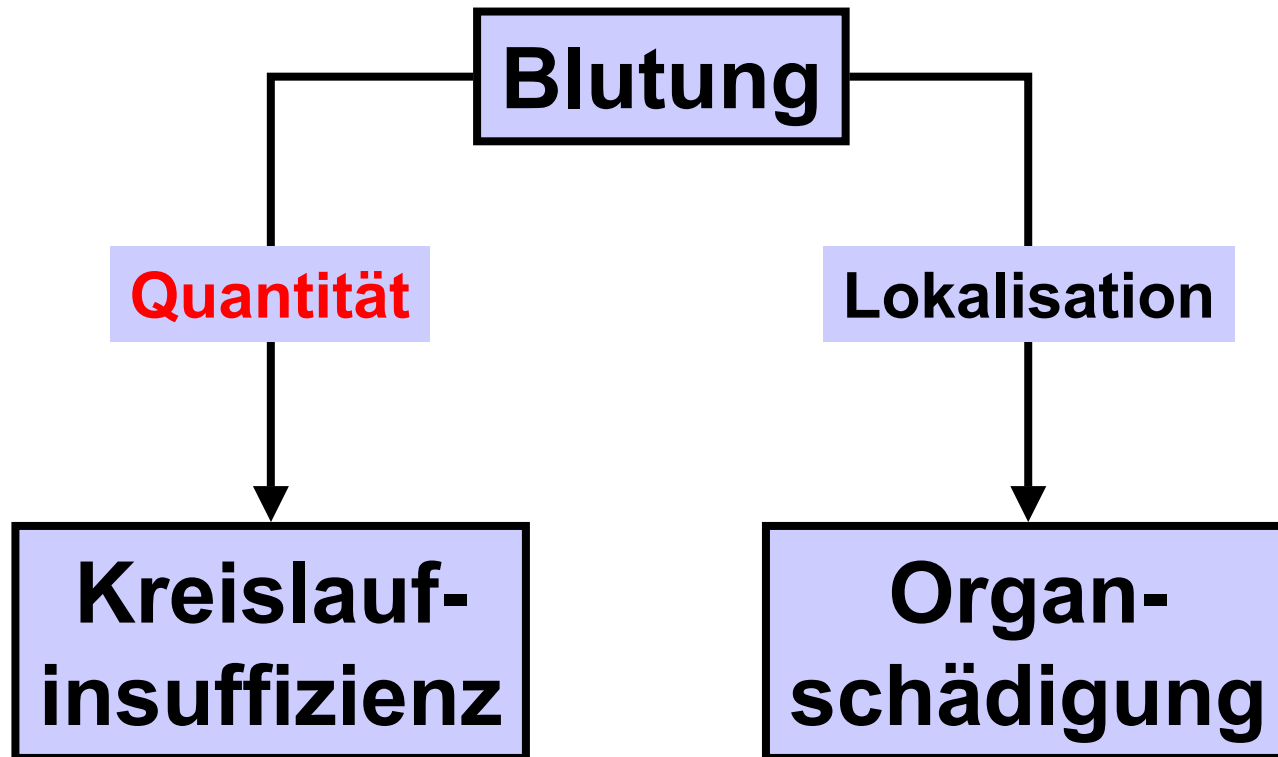
# rFVIIa: Potenzielle Indikationen

---



# Bedrohliche Blutungen: Formen

---



# Faktor VIIa and trauma: Clinical trial\*

---

**Study population:**

**Trauma patients  
(n = 81)**

**Inclusion criteria:**

- **active hemorrhage**
- **clinical evidence of coagulopathy**
- **10 units RBCs, 8 units FFP  
1 pheresis unit of platelets**

**Study hypothesis:**

- use of rFVIIa**
- **improves patient outcome**
  - **corrects coagulopathy**

---

\* *Dutton et al, J Trauma 2004; 57: 709 - 719*



# **Dutton et al, J Trauma 2004; 57: 709 - 719**

---

<b>Study design:</b>	<b>open, unblinded, case-controlled</b>
<b>Treatment decision:</b>	<b>„gatekeeper“</b>
<b>Study medication:</b>	<b>100 µg/kg b.w. rFVIIa</b>

# **Dutton et al, J Trauma 2004; 57: 709 - 719**

---

**rFVIIa-responders/non-responders (61/20)**

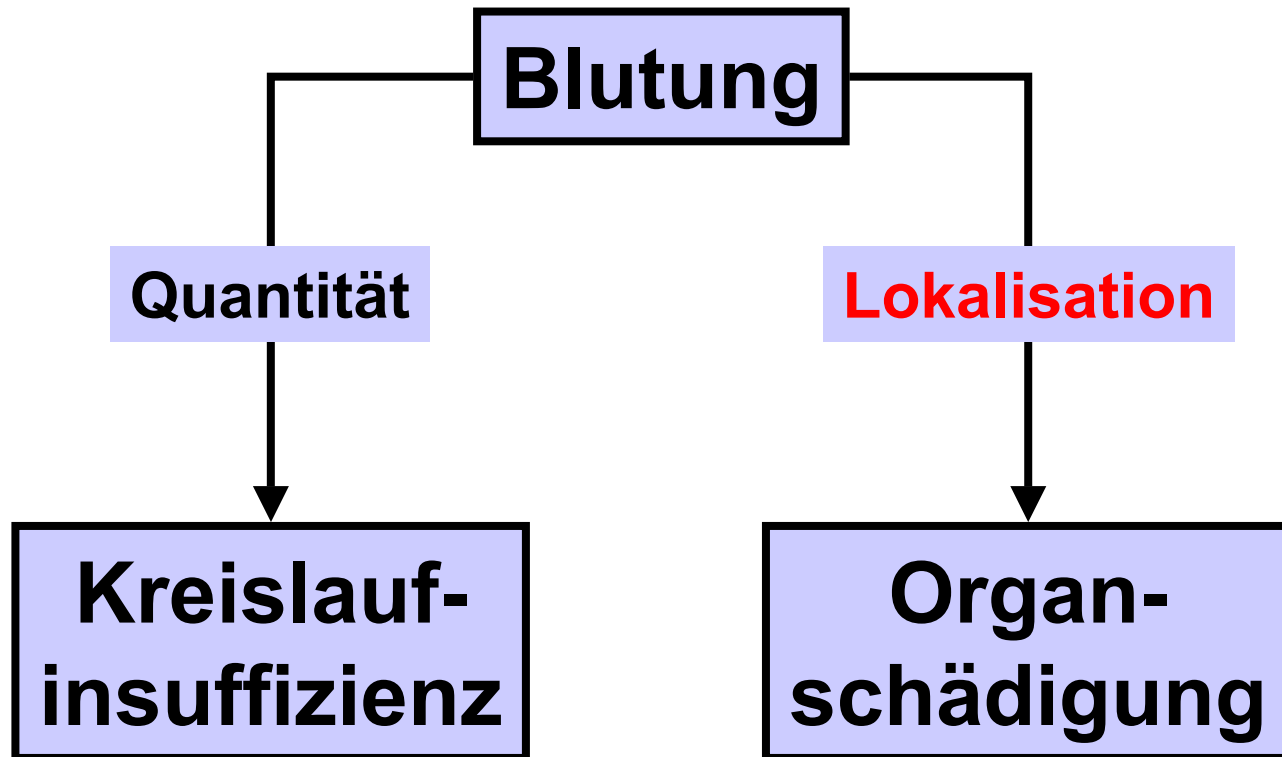
**significant differences in terms of:**

- **prothrombin time reduction**
- **transfusion requirements**

**No reduction in mortality when compared to the control group**

# Bedrohliche Blutungen: Formen

---



# rFVIIa and ICB: Clinical trial \*

---

- Study population:** acute intracerebral hemorrhage  
(n = 399)
- Inclusion criteria:**
- CT diagnosis within 3 h
  - age > 18 years
- Study hypothesis:** use of rFVIIa
- improves patient outcome
  - reduces hematoma volume

---

\* *Mayer et al., N Engl J Med 2005; 352: 777 - 785*

# ICB and rFVIIa: Clinical trial

---

<b>Study design:</b>	<b>open, unblinded, placebo-controlled</b>
<b>Study medication:</b>	<b>Placebo (n = 96)</b> <b>rFVIIa</b> <b>40 µg/kg KG (n = 108)</b> <b>80 µg/kg KG (n = 92)</b> <b>160 µg/kg KG (n = 103)</b>

---

***Mayer et al., N Engl J Med 2005; 352: 777 - 785***

# ICB and rFVIIa: Outcome

---

Group	Hematoma mean $\uparrow$ (%)	P-value
Placebo	29	0.01
rFVIIa		
40 $\mu$ g	16	0.01
80 $\mu$ g	14	0.01
160 $\mu$ g	11	0.01

---

***Mayer et al., N Engl J Med 2005; 352: 777 - 785***

# ICB and rFVIIa: Outcome

---

Group	Death (%) (after 90 days)	Adverse* event (%)
Placebo	29	2
rFVIIa		
40 µg	18	6
80 µg	18	4
160 µg	19	10

---

*Mayer et al., NEJM 2005; 352: 777 – 785, \* thromboembolic*

# ICB: Placebo versus rFVIIa

---

Group	Odd's ratio for favorable outcome
Death	1.8 (1.1 – 3)
Modified Rankin Scale	2.2 (1.3 – 3.8)
Ex. Glasgow outcome scale	1.6 (0.9 – 3)

---

*Mayer et al., N Engl J Med 2005; 352: 777 – 785*



# **rFVIIa: Potenzielle Indikationen**

---

- **perioperatives Hämostyptikum**
- **Massivblutungen**
- **bedrohliche Organblutungen**
- **Ultima-Ratio-Therapie**

# rFVIIa: Ultima-Ratio-Therapie

---

chirurgische Therapie  
+  
konservative Substitution

nicht erfolgreich



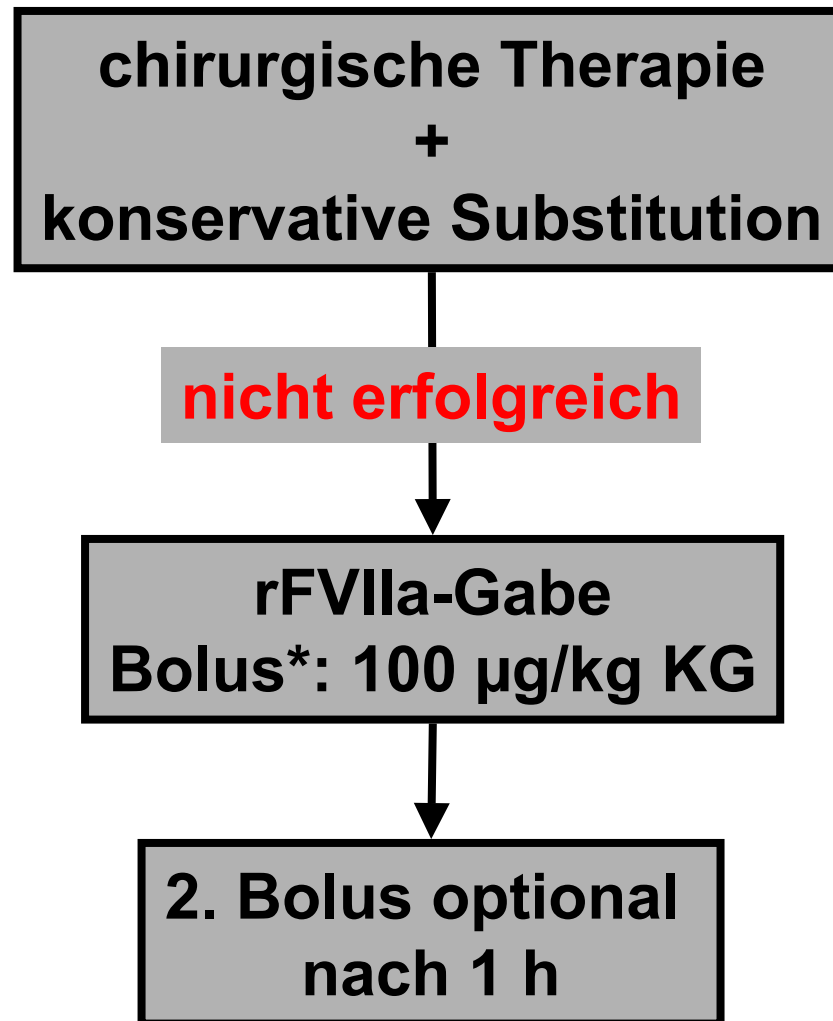
# Max. konservative Substitutionstherapie

---

- **Thrombozytentransfusion**  
**Zielwert: > 100.000/ $\mu$ l**
  
- **Fresh frozen plasma/PPSB**  
**Zielwerte:**  
**Quick-Wert: > 40 %**  
**aPTT: < 1,5-fache des  
mittleren Referenzbereichs**
  
- **Fibrinogen**  
**Zielwert: 50 – 100 mg/dl**

# rFVIIa: Ultima-Ratio-Therapie

---

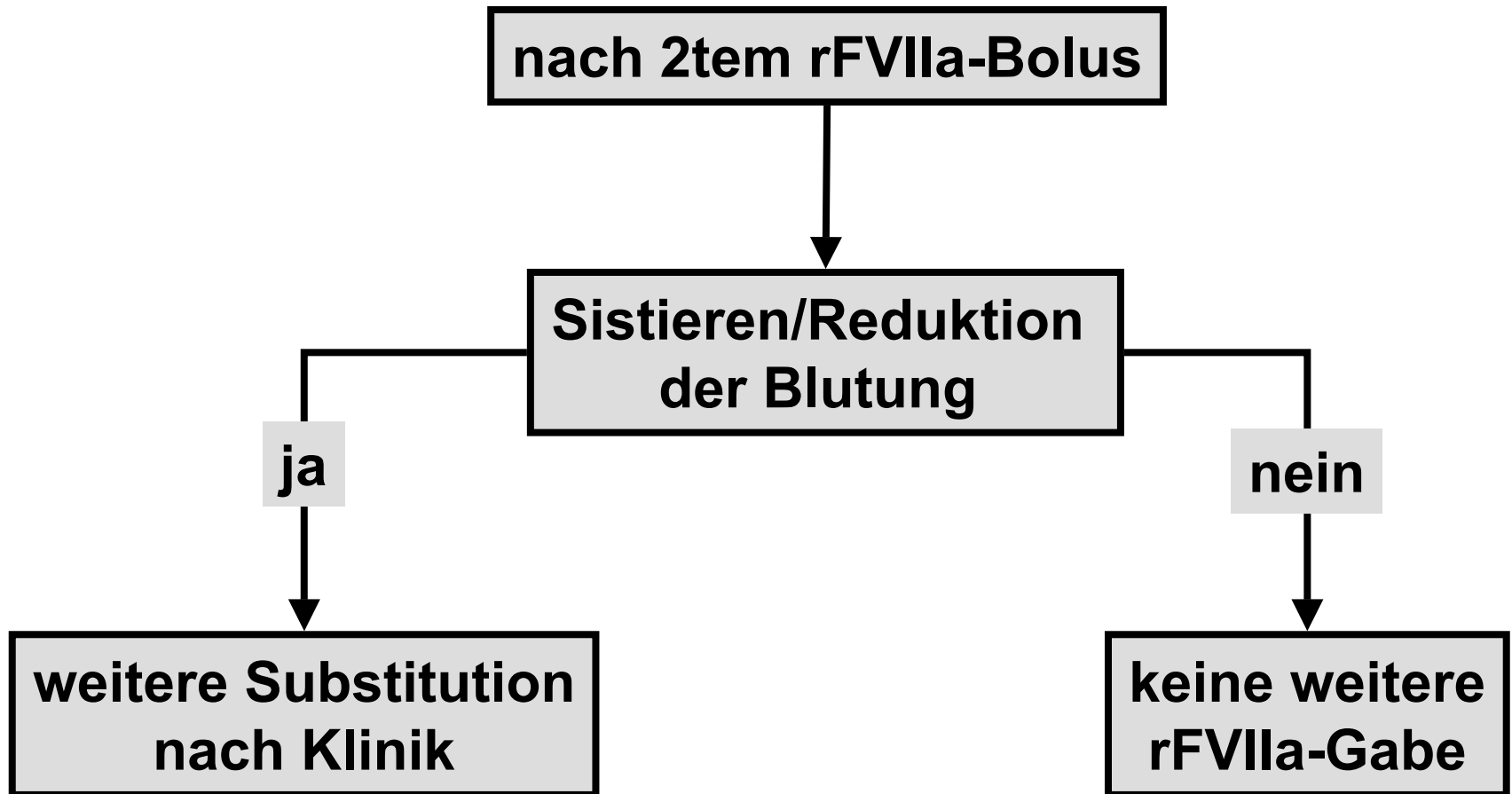


---

\* 100 µg rFVIIa = 5 KIE

# rFVIIa-Ultima-Ratio-Therapie: Bewertung

---



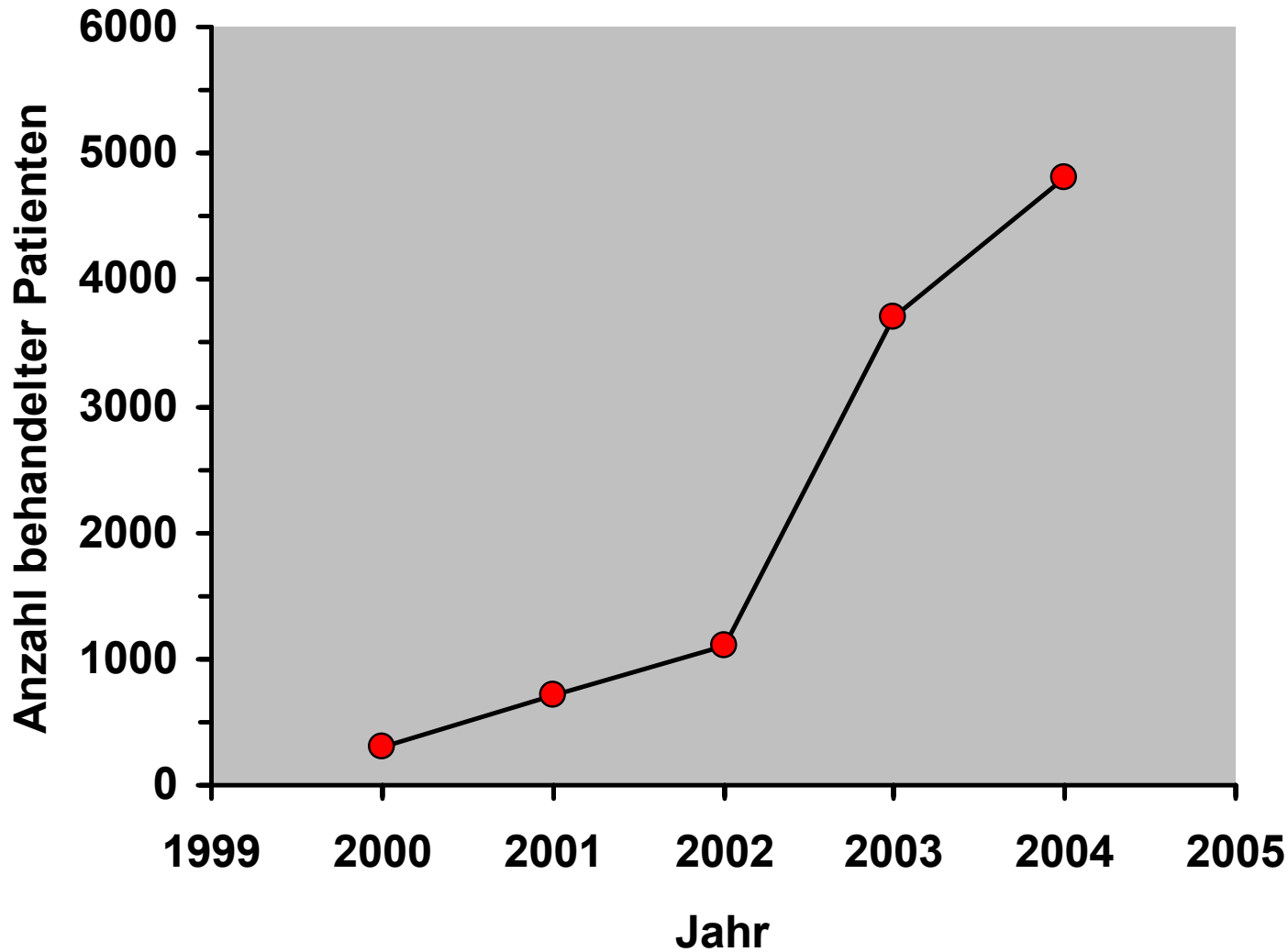
# Agenda: rFVIIa

---

- **Wirkmechanismus**
- **Indikationen/Evidence**
- **Nebenwirkungen**
- **Ökonomie**

# rFVIIa-Behandlungen in USA\*

---



---

*\* data estimated by Premier RxMarket Advisor*

# rFVIIa: dok. Nebenwirkungen

---

**Quelle:** Systematische Analyse der FDA\*  
Adverse event reporting system (AERS)

**Zeitraum:** März 1999 – Dezember 2004

**Anzahl:** 431 Meldungen betrafen rFVIIa

168 Meldungen über thrombo-  
embolische Komplikationen

---

\* *O´Connell KA et al., JAMA 2006; 295: 293 - 298*



# rFVIIa: dok. Nebenwirkungen

---

## Arteriell

<b>Hirnfarkt:</b>	<b>39 (21,3 %)</b>
<b>Myokardinfarkt:</b>	<b>34 (18,6 %)</b>
<b>Periphere Gefäße:</b>	<b>26 (14,2 %)</b>
<b>gesamt:</b>	<b>99 (54,1 %)</b>

## Venös

<b>Thrombose:</b>	<b>42 (22,9 %)</b>
<b>Lungenembolie:</b>	<b>32 (17,5 %)</b>

**Andere\*:** **10 (5,5 %)**

---

\* *Shuntthrombosen, Thrombosen im ECMO-, Dialysesystem*

# **rFVIIa: Kontraindikationen**

---

**Absolute: keine**

**Relative: frische (< 2 Tage), lebensbedrohliche thromboembolische Komplikation**

**DIC**

**unbehandelter FX-, Fibrinogen-, Faktor-V-Mangel**

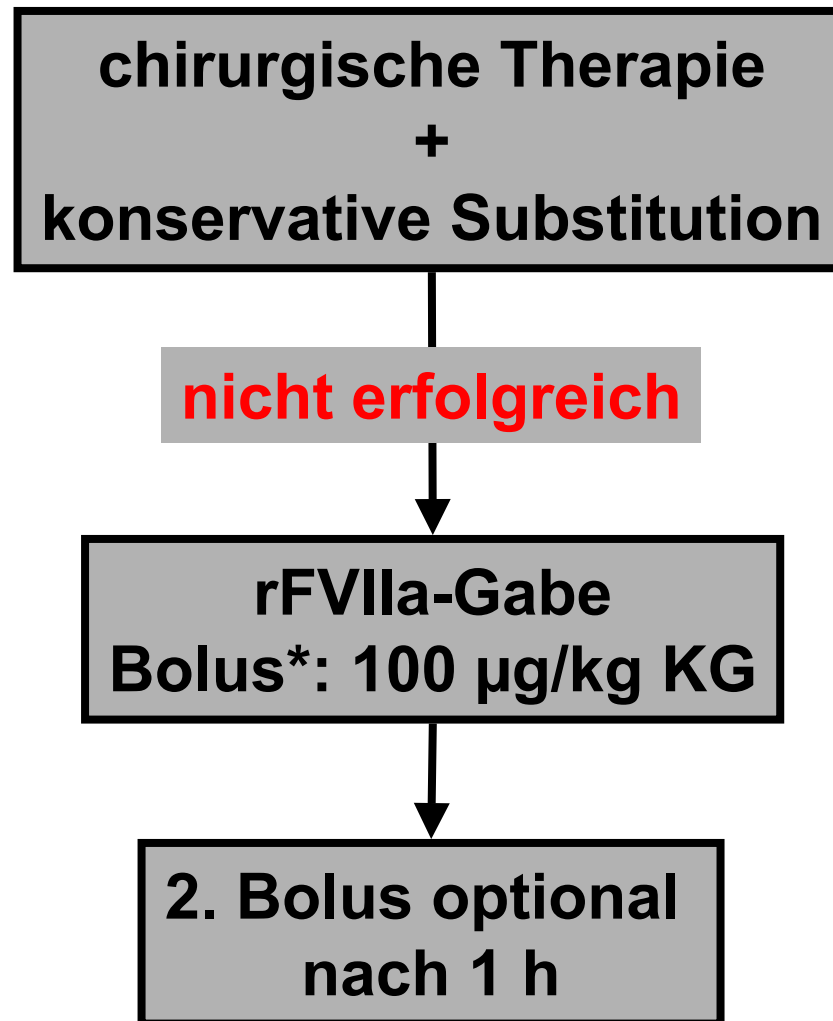
# Agenda: rFVIIa

---

- **Wirkmechanismus**
- **Indikationen/Evidence**
- **Nebenwirkungen**
- **Ökonomie**

# rFVIIa: Ultima-Ratio-Therapie

---



---

\* 100 µg rFVIIa = 5 KIE

# rFVIIa: Kosten

---

- **zweimalige Behandlung eines 70 kg schweren Patienten**
- **$2 \times 100 \mu\text{g}/\text{kg KG} = 4 \text{ mg rFVIIa}$**
- **Kosten:  $\approx 7,200 \text{ €}$**

# Antrag auf NUB\* Entgelt 2006

---

**Ziel:** Abbildung der rFVIIa-Therapie im DRG-System, beispielsweise: „Bedrohliche durch chirurgische Maßnahmen und Substitution von Thrombozyten und nicht-aktivierten Gerinnungsfaktoren nicht stillbare Blutung.“.

**Antragsteller:** Klinik (Verwaltung)

**Information zum NUB-Tool:** [www.g-drg.de](http://www.g-drg.de)

---

\* **N**eue **U**ntersuchungs- und **B**ehandlungsmethoden

# Zusammenfassung (1)

---

- **Die Gabe von rFVIIa in therapeutischer Dosierung induziert einen Thrombinburst.**
- **Dieser Thrombinburst kann eine suffiziente Blutstillung ermöglichen.**
- **Gesicherte Wirkung in der Blutungstherapie und –prophylaxe von Patienten mit Hemmkörperhämophilie.**

# Zusammenfassung (2)

---

- **rFVIIa ist als pauschales Hämostyptikum bei operativen Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko nicht wirksam.**
- **Bei Traumapatienten wird durch die Gabe von rFVIIa kein genereller Überlebensvorteil erzielt.**
- **Im Einzelfall können Traumapatienten von einer rFVIIa-Gabe profitieren – prädiktive Faktoren unklar.**



# Zusammenfassung (3)

---

- **Spontane intrazerebrale Blutungen können durch die rFVIIa-Gabe positiv beeinflusst werden.**
- **In der Ultima-Ratio-Therapie von Blutungen ist rFVIIa das Medikament der Wahl.**
- **Aufgrund der hohen Therapiekosten sollte ein NUB-Antrag gestellt werden.**