



Therapie mit gerinnungsaktiven Hämotherapeutika und Plasmaderivaten



K. Holstein, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, UKE



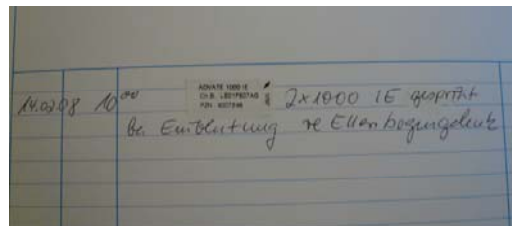
- Grundprinzipien der Substitutionstherapie
- Thrombozyten
- prokoagulatorisch wirksame Präparate
 - pharmakologische Eigenschaften
 - Indikationen
 - praktische Durchführung
 - Dosierung
 - Kontraindikationen und Nebenwirkungen
- Antikoagulatorisch wirksame Präparate
- nicht gerinnungswirksame Präparate



- Formelle Grundlagen:
 - Hämotherapeutika sind begrenzt verfügbare Arzneimittel
 - Anwendung kann mit schweren unerwünschten Wirkungen verbunden sein
- Transfusionsgesetz (TFG) regelt Herstellung und Anwendung
- fordert von Ärzten ausreichende Kenntnisse und besondere Sorgfalt
- Basis: Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (2008) – www.bundesaerztekammer.de



- Lückenlose Dokumentation
 - der Chargen mit Angabe der Dosis und des Zeitpunktes der Gabe (Datum, Uhrzeit) → § 14 TFG
 - dies gilt für alle aus Blutplasma gewonnenen Produkte wie Gerinnungsfaktoren, Albumin, Immunglobuline, Impfstoffe, Fibrinkleber etc.
 - Patientenbezogen (Akte)
 - Produktbezogen → schnelle Rückverfolgung!





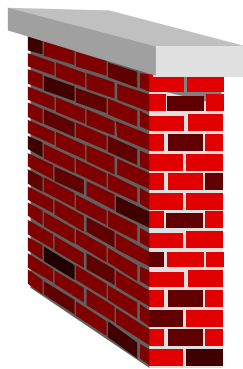
- Lückenlose Dokumentation
 - von unerwünschten Wirkung mit entsprechender Weiterleitung
 - der Wirksamkeit (z.B. durch Laborkontrollen)
 - bei nicht gesicherter Indikation und bei fehlendem Nachweis der Wirksamkeit ist schriftliche Dokumentation der Indikation zu empfehlen



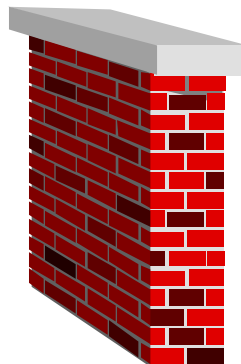
- Laboranalytische Sicherung eines Mangels an funktionellen Plasmaproteinen
 - ➔ Sicherung und Quantifizierung des Mangels
 - ➔
 - Dosis
 - Wahl der geeigneten Substitutionsintervalle unter Berücksichtigung der Halbwertszeit
 - Kontrolle des Substitutionseffektes



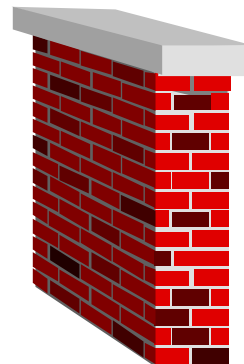
- Allergische Reaktionen
- hämolytische Transfusionsreaktion
- Übertragung von Infektionen: z.B.: HIV, HBV, HCV, vCJD, HAV, Parvovirus B19
 → seit 1992 keine Übertragung von HIV, HCV, HBV durch Gerinnungsfaktorenkonzentrate
- Thromboembolien, DIC bei prokoagulatorisch wirksamen Präparaten
- Hemmkörperbildung bei Gerinnungsfaktor-Präparaten



Spenderauswahl



Testung



Inaktivieren und
Entfernen

Adaptiert von: N Dhingra, WHO Conference
on SARS, Kuala Lumpur, 17-18 June 2003



- Selektion des Zentrums (Rate an Virusinfektionen)
- Medizinische Untersuchung
- Fragebogen
- Wiederholt getestete, zuverlässige Spender („Qualified donor“)

RR
100-fach

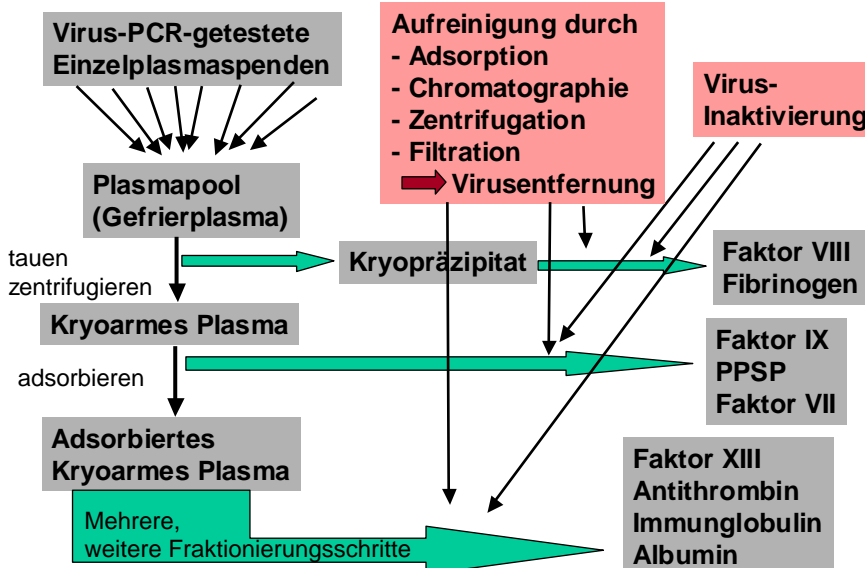
- Testung:
Serologie
PCR
- Einzelspenden
- Pool
- Rückstellproben
- Rückblick

RR
100-
100.000-
fach

- Virusabtötung
 - chemisch
 - physikalisch
- Virusentfernung
 - Filtration
 - Chromatographie

RR
100.000.000-
fach

RR= Risikoreduktion





- Thrombozyten
- Gefrorenes Frischplasma
- PPSB und Faktor VII-Konzentrat
- Faktor VIII / -IX / -von Willebrandfaktor-Konzentrate
- aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate
- Fibrinogen
- Faktor XIII-Konzentrat
- Rekombinanter Faktor VIIa



- Pool-Konzentrate aus 4-6 blutgruppengleichen Vollblutspenden
- Apheresekonzentrate durch Thrombozytapherese vom Einzelspender
- Bestrahlte Thrombozytenkonzentrate
- HLA-gematchte Thrombozytenkonzentrate
- Thrombozyten sind in Spenderplasma oder in additiver Lösung mit Rest-Plasmagehalt von 30-40% resuspendiert
- 1 therapeutische Einheit führt beim Erwachsenen zu einem Thrombozytenanstieg um ca. 30/nl



- Thrombozytopenie
 - primäre oder sekundäre Knochenmarkinsuffizienz
 - infolge starken Blutverlustes
 - nach Massivtransfusion (> 1,5-fachen des Blutvolumens)
 - infolge Verbrauchskoagulopathie
 - bei Immunthrombozytopenie nur bei schweren Blutungen (mehrere therapeutische Einheiten)
- Thrombozytopathie (selten)
 - erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen
 - angeborene Thrombozytopathien

Thrombozyten	Indikation	Notwendige Kriterien
<10 (5)/nl	Indiziert, prophylaktisch	<ul style="list-style-type: none"> • Fieber > 38°C • Infektionen • Plasmatische Gerinnungsstörungen • steiler TZ-Abfall • Leukozytose • Komplikationen (GvHD) • klinische Zeichen der Hämorrhagie
<20 (10)/nl	Keine Blutung, aber Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Persistierende Blutverluste mit EK-Transfusion • Einblutung in innere Organe • intrakranielle, intraartikuläre, intramuskuläre und retinale Blutungen
< 50/nl -< 100	<ul style="list-style-type: none"> • schwerwiegende Blutung • Chirurgische Eingriffe • Organbiopsien • Lumbal- oder Epiduralpunktion • periphere Blutstammzellspende 	
<100/nl	<ul style="list-style-type: none"> • Massivtransfusionen • Polytrauma, Schädel-Hirn-Trauma, neurochirurgische Eingriffe • Eingriffe am hinteren Augenabschnitt 	

Beim hämostaseologisch stabilen Patienten ohne Risikofaktoren

Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer 2008



- Keine absoluten Kontraindikationen
- Relative Kontraindikationen:
 - Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP)
 - Posttransfusionelle Purpura (PTP)
 - Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) Typ II




- Nach Zentrifugieren und Abtrennen der Zellen aus Vollblutspenden gewonnen
- innerhalb von < 24 h nach Spende schockgefroren
- Einzelspende → interindividuelle Schwankungen v.a. Faktor VIII und Fibrinogen
- trotz Filtration geringe Mengen an Leukos und Thrombos TA-GVHD
- Transfusion muss ABO-kompatibel erfolgen!



- Verlust- bzw. Verdünnungskoagulopathie bei schwerem Blutverlust und Massivtransfusion
- Manifeste oder drohende Blutung (OP) bei
 - disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC)
 - komplexer Hämostasestörung bei schwerer Hepatopathie
- kongenitaler Faktor V- und Faktor XI- Mangel
- idiopathische und kongenitale TTP (ADAMTS 13-Mangel)
- Plasmaaustausch beim Neugeborenen mit schwerer Hämolyse oder Hyperbilirubinämie
- Füllen extrakorporaler Membranoxygenatoren beim Neugeborenen

Quick <50%
Fibrinogen < 1g/l



- 1 ml FFP/kg KG hebt den Quick-Wert bzw. die Aktivität der Einzelfaktoren
 - um 1% bzw. 1 IE im Steady State
 - um 0,5-1% (0,5-1 IE) bei Umsatzsteigerung, den Fibrinogenspiegel um 0,03 g/l
-  bei Erwachsenen meist 15-30 ml/kg KG, d.h. > 600 ml (2-3 FFP) notwendig!



- Kontraindikation: Plasmaunverträglichkeit und nachgewiesener IgA-Mangel
- Cave: Volumenüberladung bei Patienten mit schwerer kardiopulmonaler Insuffizienz, Niereninsuffizienz und Leberinsuffizienz
- Gefahr der Unterkühlung
 - ➔ bei Transfusion großer Volumina oder vorbestehender Unterkühlung Aufwärmen erforderlich!



- unerwünschte Wirkungen:
 - febrile Transfusionsreaktion
 - allergische bis anaphylaktische Reaktion
 - transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) durch AK gegen Granulozyten
 - transfusionsassoziierte GvHD (bei Restlymphozyten)
 - Citratintoxikation, metabolische Alkalose



- Indiziert bei Fibrinogen-Mangel
- angeboren:
 - A-, Hypo-, Dysfibrinogenämie
- erworben:
 - Synthesestörung bei Hepatopathie oder Therapie mit L-Asparaginase
 - Umsatzsteigerung bei DIC, Hyperfibrinolyse, gesteigertem Verbrauch an großen Wundflächen
 - Verdünnung und Verlust bei schwerem Blutverlust
 - Verlust bei Verbrennungen od. exsudativer Enteropathie



- Kritischer Grenzwert:
 - bei Blutung und perioperativ $< 1 \text{ g/l}$
 - starke Blutung $< 1,5 \text{ g/l}$
- Mittlere Dosis
 - Beim Erwachsenen 3-6 g
- wichtig ist Sicherung des Fibrinogen-Mangels
 - durch funktionelle Bestimmung nach Clauss
 - abgeleitetes Fibrinogen aus der Gerinnungskinetik bei der Bestimmung des Quick-Wertes, im unteren Bereich ungenau, falsch hohe Werte
 - als POC-Methode die flache Kurve im TEG



- Bei DIC und Hyperfibrinolyse kann durch Fibrinogen die Gerinnungsaktivierung verstärkt werden, Substitution nur bei bedrohlichen Blutungen, FFP bevorzugen und gleichzeitig
- Fibrinolyse hemmen durch z.B. Tranexamsäure und niedrigdosierte Antikoagulation, AT ausgleichen
- hohes Blutungsrisiko bei DIC mit Fibrinolyse durch Leukämien (v.a. AML M3) und solide Tumoren
 - ➔ Behandeln der Grundkrankheit
- Gefahr der Thromboembolien bei Afibrinogenämie
 - ➔ trotz erhöhten Risikos für Spontanblutungen meist keine prophylaktische Dauersubstitution sinnvoll



- Faktor XIII wird durch Thrombin aktiviert und fördert die Quervernetzung der Fibrinmonomere
 - ➔ stabiles Fibringerinnsel
- Mangel in Quick und PTT nicht erfasst
- angeborener Faktor XIII-Mangel selten
- erworbener Faktor XIII-Mangel bei
 - Synthesestörung bei Hepatopathie
 - Umsatzsteigerung bei DIC oder gesteigertem Verbrauch an großen Wundflächen, Hyperfibrinolyse
 - Verdünnung und Verlust bei schwerem Blutverlust
 - Verlust bei Verbrennungen und exsudativer Enteropathie



- Hergestellt aus großen Plasmapools i.R. der Cohn's Fraktionierung
- standardisiert bezüglich des Faktor IX-Gehaltes
 - ➔ alle anderen Faktoren große Schwankungen (1/2 bis doppelt)
- enthält in der Leber synthetisierte, Vitamin K-abhängige Faktoren:
 - Faktor II (**P**rothrombin)
 - Faktor VII (**P**roconvertin)
 - Faktor X (**S**tuart Power Factor)
 - Faktor IX (Antihämophiles Globulin **B**)
 - Protein C und S, Protein Z



Gerinnungsfaktor oder Inhibitor	Biologische Halbwertszeit (Stunden)
Prothrombin (Faktor II)	48 - 60
Faktor VII	1,5 - 6
Faktor IX	20 - 24
Faktor X	24 - 48
Protein C	1,5 - 6
Protein S	24 - 48
Protein Z	24 - 48

Verkürzung durch katabole Stoffwechsellage, DIC, schw. Leberschaden



- Angeborener Mangel der Faktoren II und X, für Faktor X ist auch ein Faktor IX/X-Präparat verfügbar, für F VII-Mangel und Hämophilie B → hochgereinigte Einzelfaktorenpräparate
- bei komplexen Hämostasestörungen ist PPSB **nicht** Mittel der ersten Wahl
- bei **schweren** Leberschäden, Verbrauchs- Verdünnungs- oder Verlust-Koagulopathie FFP für Anstieg der Faktoren nicht ausreichend, deshalb **zusätzlich** PPSB erforderlich. Ggf. Anhebung des **Antithrombin-Spiegels** auf den Normbereich (80-120%), v.a. bei DIC



- Bei schwerer Blutung und Vit. K-Mangel oder zur Unterbrechung der Wirkung von Antikoagulanzen vom Cumarintyp
- Vorgehen:
 - Absetzen der Antikoagulanzen
 - Vitamin K 10-20 mg (Wirkung nach 4-24 h)
 - bei akuten bedrohlichen Blutungen oder zwingender OP → PPSB → Cave Thromboembolierisiko
 - Heparin, falls Antikoagulation fortgesetzt werden muss
 - je nach HWZ des Cumarins (Marcumar 7 Tage, Coumadin 48 Std) erneute Gabe von Vit. K oder PPSB bei Quick-Abfall



- 1 IE/kg KG führt zu einem Faktoren- und Quick-Anstieg
 - von 1% bei komplexen Hämostasestörungen
 - ➔ initial bei kleineren Blutungen 20 IE/kg KG, bei lebensbedrohlichen Blutungen **max.** 40 IE/kg KG langsam i.v. nach Ausgleich des AT
 - von 1-2% bei Vitamin K-Mangel und Cumarinwirkung
 - ➔ initial 20-25 IE/kg KG + Vitamin K



- Kontraindikationen:
 - HIT Typ II (PPSB enthält 0,5 IE Heparin pro IE FIX)
 - Vorsicht bei DIC ➔ weitere Gerinnungsaktivierung!
- Unerwünschte Wirkungen:
 - Thromboembolien: Tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien, arterielle Thrombosen, Myokardinfarkt
 - DIC
 - allergische und anaphylaktische Reaktionen
 - HIT Typ II



- Indikation: kongenitaler Faktor VII-Mangel
- angestrebte Aktivität zu Operationen 25-50%
- kurze Halbwertszeit (4-6h) → initial 3-4 x tägliche Substitution erforderlich
- Substitution prinzipiell wie bei Hämophilie A oder B
- rekombinantes Faktor VIIa- Präparat alternativ verfügbar (Dosis 15-30 µg/kg KG)



- Hämophilie A: Faktor VIII-Mangel
X-chromosomal rezessiv vererbt
→ Faktor VIII-Konzentrat plasmatisch oder rekombinant, ggf. Minirin bei milder Form
- Hämophilie B: Faktor IX-Mangel
X-chromosomal rezessiv vererbt
→ Faktor IX-Konzentrat plasmatisch oder rekombinant
- von Willebrand-Syndrom (Typ 1, 2 (A, B, N, M), 3)
autosomal vererbt
→ von Willebrandfaktor-haltiges Faktor VIII-Präparat (plasmatisch), wenn Minirin nicht wirksam ist



Klinische Symptome: Gelenkblutungen



← Akute
Gelenkblutung



→ Hämophile
Arthropathie
mit Muskel-
atrophie



← Hämophile
Arthropathie
im Röntgen-
bild



→ Gelenk-
versteifung



Klinische Symptome: Hämatome/ Weichteilblutungen



Typische Weichteilblutungen:

- Zungenbissblutung
- Wadenblutung
- Kopfhämatom
- Hauthämatome





- Blutungsrisiko abhängig von Faktor -Aktivität

Einteilung:

schwer	Faktor VIII/IX:C <1%
mittelschwer	Faktor VIII/IX:C 1-5%
mild	Faktor VIII/IX:C 5-40%

- Meist perioperative Faktorensubstitution erforderlich bzw. bei verletzungsbedingten Blutungen
- Bei schwerer Hämophilie häufig Spontanblutungen
 - bei Kindern und Jugendlichen, bei Erwachsenen in speziellen Situationen prophylaktische Substitution



- Hämophiliepatienten immer in Zusammenarbeit mit Hämophiliebehandler (Substitutionsplan, Steuerung der Dosis)
- ausreichend hohe Dosis und ausreichend lange Behandlungsdauer ist wichtig!



Unterdosierung verzögert die Wundheilung, verlängert die Behandlungsdauer (höhere Kosten) verursacht Komplikationen (z.B. Superinfektion)



Überdosierung führt zu höheren Kosten



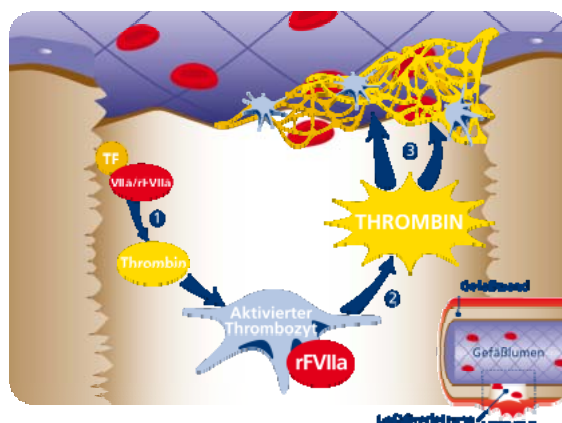
- Kontraindikation:
 - Allergie
- Unerwünschte Nebenwirkungen:
 - thrombogene Wirkung v.a. bei hoher Substitution von Faktor IX
 - Hemmkörper (Alloantikörper) gegen Faktor VIII in etwa 10-25% der Behandlungsfälle v.a. in den ersten 100 Substitutionstagen mit deutlicher Blutungsneigung und fehlender Wirksamkeit der Substitution (Bypass-Präparate notwendig)
 - Hemmkörper gegen Faktor IX deutlich seltener (<5%)



- FEIBA=Factor Eight Inhibitor Bypassig Activity
- Voraktivierung der Faktoren des PPSB-Konzentrates
- Bypasspräparat bei Hemmkörper-Hämophilie (nach Substitution einer angeborenen Hämophilie oder bei erworbener (Autoantikörper) Hemmkörperhämophilie
- Dosis 50-100 IE/kg KG als Initialdosis, dann je nach Klinik in 6-12-stündigen Intervallen, max. 200 IE/kg KG pro 24 Stunden



- rFVIIa (NovoSeven) wirkt gezielt am Ort der Gefäßverletzung, wo Tissue Factor (TF) exponiert ist und sich aktivierte Thrombozyten befinden
- Die Bindung des rFVIIa an TF initiiert die Gerinnung und Bildung geringer Thrombinmengen
- in pharmakologischer Dosierung aktiviert rFVIIa direkt den Faktor X auf lokal gebundenen Thrombozyten
 - ➔ Thrombin Burst
 - ➔ Bildung eines stabilen Fibringerinnsels
- ➔ optimale Aktivierung des Gerinnungssystems am Ort der Verletzung
- trotzdem Thromboembolien als NW beschrieben



Quelle: Novonordisk, basierend auf Hoffman M, Monroe DM 2001



Faktor VII-Mangel	15-30 µg/kg KG alle 4-6 Std
-------------------	-----------------------------

Thrombasthenie Glanzmann	90 (80-120) µg/kg KG alle 1,5-2,5 Std
--------------------------	---------------------------------------

Kongenitale Hämophilie mit Hemmkörper	90 µg/kg KG alle 2-3 Std
---------------------------------------	--------------------------

Erworbene Hemmkörperhämophilie	90 µg/kg KG alle 2-3 Std
--------------------------------	--------------------------



- Nicht gesicherte (zugelassene) Indikationen
 - ansonsten unstillbare Blutung bei Polytrauma
 - ansonsten unstillbare postoperative Blutungen
 - ansonsten unstillbare Blutungen bei Thrombozytopenie und/oder Thrombozytopathie
 - ansonsten unstillbare gastrointestinale Blutungen
 - bedrohliche Blutungen unter Antikoagulanzen, für die kein Antidot verfügbar ist (z.B. Arixtra, Hirudine, Thrombininhibitoren, Xa-Inhibitoren)
 - intrazerebrale Blutungen
 - schwerer angeborener Faktor XI-Mangel
 - Inhibitoren gegen andere Faktoren, z.B. FX oder FXI



- Antithrombin
- Protein C-Konzentrat
- rekombinantes humanes aktiviertes Protein C



- Funktion:
 - wichtigster Inhibitor des Thrombins und Faktors Xa
 - Verstärkung der Wirkung durch Heparin
- Mangel verursacht durch:
 - angeborenen AT-Mangel (Aktivität um 50%) mit hohem Thromboembolierisiko
 - erworbener Mangel durch Synthesestörung
 - erworbener Mangel durch gesteigerten Verbrauch vor allem bei DIC



- Bei angeborenem Mangel zur Optimierung der Heparintherapie bei Thrombose bzw. erhöhtem Thromboserisiko (z.B. Hüft-TEP, Schwangerschaft)
- bei erworbenem Mangel nach detaillierter Gerinnungsanalyse:
 - bei hepatogener Koagulopathie **vor** Substitution mit PPSB
 - bei DIC (nicht gesichert)
- **Nicht** indiziert bei:
 - Leberschädigung wenn ausgeglichenes Hämostasepotential auf niedrigem Niveau besteht
 - erhöhtem Verlust bei nephrotischem Syndrom und Aszites (schnell aus der Zirkulation eliminiert)
 - Hämodilution, da Inhibitoren und Prokoagulatoren in gleicher Weise verdünnt



- Angeborener homozygoter Protein C-Mangel führt schon beim Neugeborenen zu schwersten Thrombosen (z.B. Purpura fulminans, arterielle Thrombosen)
- Heterozygoter Protein C-Mangel führt häufig im jungen Erwachsenenalter zu rezidivierenden Thrombosen
- Bei Beginn der Cumarintherapie kann es zu Hautnekrosen kommen

Zulassung für Purpura fulminans und Cumarininduzierte Hautnekrosen bei schwerem kongenitalem Protein C-Mangel

- Auch sinnvoll bei schwerem Protein C-Mangel: vor Operationen, zu Beginn einer Cumarintherapie, wenn eine Cumarintherapie allein nicht ausreicht oder nicht möglich ist



- Antikoagulatorisch durch Hemmung von Faktor Va und VIIIa, profibrinolytisch durch Hemmung von PAI-1 und TAFI
- Antiinflammatorische Wirkung durch Zytokinhemmung
- Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis und Multiorganversagen zusätzlich zur Standardtherapie
- kann Blutungsrisiko erhöhen
 - Cave bei Blutungsneigung (außer Sepsisinduzierte G-Störung), OP, schwerer chronischer Lebererkrankung



- Humanalbumin
 - Volumenersatz (synthetische Präparate, z.B. HES z.T. überlegen)
 - Eiweißersatz bei Aszitespunktion > 6 Liter (bei < 6 l synthetische kolloidale Volumenersatzmittel vorzuziehen)
- Immunglobuline
 - schwere Immundefekte
 - Postransfusionelle Purpura
 - Autoimmunerkrankungen (z.B. ITP)
- C1 - Esterase - Inhibitor - Konzentrat
 - bei Angioödem bei angeborenem C1-Inhibitormangel
 - wenig gesicherte Indikation bei erworbenem Mangel (Kapillary leak, Sepsis, Polytrauma etc.)



- Indikation zur Substitution mit gerinnungsaktiven Hämotherapeutika und Plasmaderivaten muss sorgfältig gestellt werden, da
 - nur begrenzt verfügbar
 - potentielle Nebenwirkungen bestehen (wie Thrombogenität, Infektionsrisiko)
 - diese meist sehr teuer sind
- Indikation sollte durch Labortest belegt sein
- Anwendung muss sorgfältig dokumentiert werden