

Gerinnungsfaktoren in der Therapie

Konzepte für die Hämophilie-Behandlung

MONIKA BARTHELS

Angeborene Blutungsleiden sind überwiegend durch genetische Defekte der im Blutplasma vorkommenden Gerinnungsfaktoren (I-XIII) bedingt (Koagulopathien). Ursächlich kommen auch angeborene Störungen der Thrombozytenfunktion und extrem selten solche der Gefäßwand infrage.



ABB. 1 Oben: 3 Wochen altes, unbehandeltes Wadenhämatom eines 55jährigen Mannes mit schwerer Hämophilie A; Unten: Ausräumung des Hämatoms und komplikationslose Hauttransplantation bei ausreichender Substitutions-therapie.



Einleitung

Im folgenden wird die heutige Therapie der Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A, aber auch der Hämophilie B sowie des von-Willebrand-Syndroms dargestellt, da sie die häufigsten behandlungsbedürftigen Koagulopathien sind und ihre Therapie zugleich sehr differenziert und



ABB. 2 Die Abbildung zeigt einen großen, flächenhaften Bluterguss. Der Befund an sich spricht bereits durch seine Lokalisation (ungewöhnlich), Ausdehnung (ungewöhnlich) und – vermutlich – Unverhältnismäßigkeit zum auslösenden Ereignis für eine unzureichende Blutstillung (Abdruck mit freundlicher Genehmigung der ZLB Behring GmbH).

kostenaufwändig ist. Für diese Therapie gibt es relativ wenige Übersichtsarbeiten und Leitlinien [1-7].

Die Hämophilien A und B, im Volksmund „Bluterkrankheit“ genannt, werden durch bestimmte Defekte des X-Chromosoms verursacht, die zu einer unzureichenden Produktion des Gerinnungsfaktors VIII (FVIII) bei der Hämophilie A oder des Gerinnungsfaktors IX (FIX) bei der Hämophilie B führen. Das von-Willebrand-Syndrom ist durch Defekte des von Willebrand Faktors (VWF) bedingt. Dadurch ist der jeweils betroffene Faktor im Bedarfsfall, d.h. bei Verletzungen, für die Blutstillung nicht ausreichend verfügbar. Dadurch bedingt kommt es zu unverhältnismäßig ausgedehnten und lang anhaltenden Blutungen (Abb. 1, 2), die beim unbehandelten Patienten z.T. lebensbedrohliche Ausmaße annehmen können, wie z.B. Verblutung nach Zahnextraktion. So betrug noch bis Anfang der 1960er Jahre die durchschnittliche Lebenserwartung eines unbehandelten Hämophilen („Bluter“) nur 16 Jahre. Ein anderes charakteristisches Problem des Hämophilen sind die wiederholten hochschmerzhaften Einblutungen in die großen Gelenke, insbesondere in die Knie-, Ellbogen- und Sprunggelenke, die schließlich zu irreversiblen Gelenkdeformie-

TAB. 1 | KLASSEIFIKATION DER SCHWEREGRADE DER HÄMOPHIEN A UND B [9]

| Hämophile Schweregrad | Faktoren-Restaktivität |
|--------------------------|------------------------|
| Schwere Hämophilie | < 1 % |
| Mittelschwere Hämophilie | 1 – 5 % |
| Milde Hämophilie | > 5 – < 40 % |

rungen und damit zu vorzeitiger Invalidisierung führen (Abb. 3). Es gibt unterschiedliche Schweregrade der Blutungsneigung, wobei das Ausmaß der Blutungsneigung von der Restaktivität des jeweiligen Faktors bestimmt wird (Tab. 1). Es sind vor allem die schweren Verlaufsformen, die mit den o.g. Blutungen einhergehen. Patienten mit mittelschweren Defekten unterscheiden sich von den schweren Verlaufsformen nur graduell. Patienten mit wenig ausgeprägten Faktorendefiziten können im Alltag unauffällig sein, haben aber bei Verletzungen oder operativen Eingriffen das gleiche Blutungsrisiko wie Patienten mit schweren Defekten und müssen daher wie diese gleichermaßen intensiv behandelt werden.

Allgemeine Voraussetzungen

Gerinnungsfaktoren sind Proteine, die sich im Blutplasma in inaktiver Form befinden, zumeist als Proenzyme, und die erst im Rahmen des Gerinnungsprozesses aktiviert werden. Ihre physiologischen Konzentrationen im Plasma und diejenige Minimalkonzentration, die für eine effektive Blutstillung erforderlich ist, sind sehr unterschiedlich und weisen auch individuelle Unterschiede auf. Gleichfalls unterschiedlich sind die physiologischen Halbwertszeiten dieser Faktoren (Daten siehe Referenz [8]).

Messungen von Aktivität und Konzentration

Die Gerinnungsfaktoren können sowohl hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität als auch hinsichtlich ihrer Konzentration gemessen werden. Meist – mit Ausnahme der Fibrinogenbestimmung – wird die klinisch relevantere Aktivität gemessen, zumal sie physiologisch mit der Konzentration praktisch übereinstimmt.

Der Gehalt an Gerinnungsfaktoren eines Faktorkonzentrates wird im Allgemeinen in „Einheiten“ (E) bzw. „units“ (U) angegeben [9]:

DEFINITION

Eine Internationale Einheit (IE oder IU) eines Gerinnungsfaktors ist definiert als diejenige Aktivität, die in einem Milliliter Frischplasma, gewonnen aus einem großen Spendenpool, enthalten ist.

Im Patientenplasma wird hingegen die Aktivität der Gerinnungsfaktoren meistens in Relativprozent, bezogen auf die Aktivität eines großen Normalplasmapools gemes-



ABB. 3 Die Abbildung zeigt eine blutungsbedingte „Schwellung“ des linken Kniegelenkes bei einem Patienten mit einem Blutungsleiden. Die Deformierungen des dazugehörigen Stützapparates und des rechten Kniegelenkes zeigen dem Spezialisten, dass es sich nicht um die erste und einzige Blutung handelt, sondern um eine von vielen in beiden Kniegelenken, die die charakteristisch deformierten Gelenke und die Rückbildung des Muskelmantels verursacht haben (Abdruck mit freundlicher Genehmigung der ZLB Behring GmbH).

sen und ohne Volumenbezug angegeben. Die Aktivität eines Plasmas von 100 % entspricht daher 1 IU/mL oder 100 IU/dL.

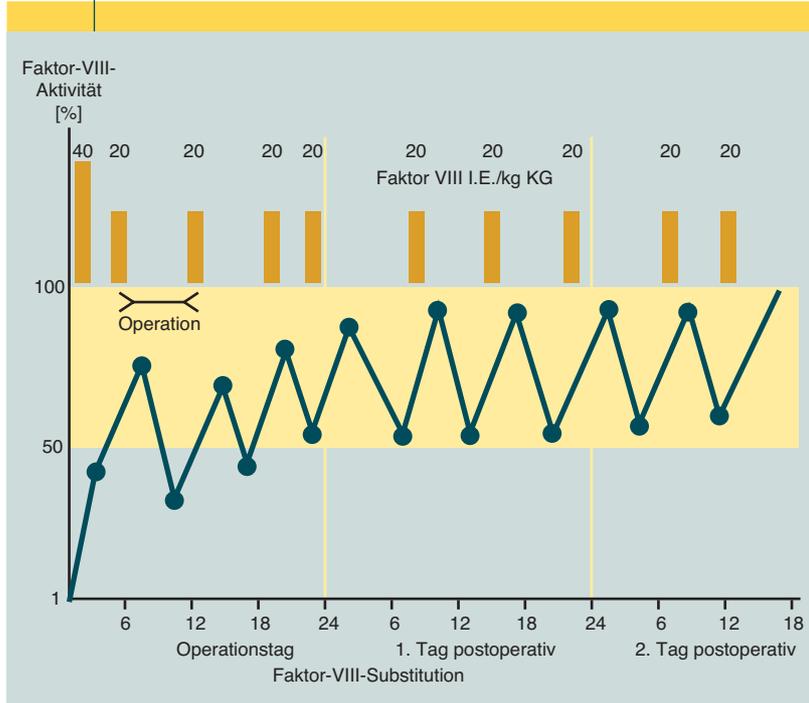
Optimale Wirkspiegel und Recovery

Zur Beurteilung der Effektivität der Gabe von Faktorkonzentraten sind Bestimmungen der Wirkspiegel im Plasma erforderlich. Diese Verlaufskontrollen sollten nur mittels Messung der Faktorenspiegel im Plasma erfolgen:

- unmittelbar nach Gabe (*Recovery*). Die *Recovery*-Bestimmung erfolgt in der ersten Stunde (10 bis 15 Minuten) nach Beendigung der Injektion, um den Höhepunkt des jeweiligen Faktorenspiegels zu erfassen [10];
- die zweite Kontrolle sollte zumindest entsprechend der biologischen Halbwertszeit des jeweiligen Faktors erfolgen, in bestimmten klinischen Situationen schon früher, um gegebenenfalls eine verkürzte Halbwertszeit rechtzeitig zu erkennen. Weitere Kontrollen hängen von der individuellen klinischen Situation ab.

Entsprechend der jeweiligen klinischen Situation muss dann die Kontrolle unter Umständen wesentlich früher erfolgen, als es der biologischen Halbwertszeit des jeweiligen Faktors entspricht. Unter pathophysiologischen Bedingungen (starke Blutung, große intraoperative Wundfläche, Hemmkörper, Freisetzung von Thrombin oder anderen Proteinasen) kann die Halbwertszeit nur einen Bruchteil der biologischen Halbwertszeit betragen. Häufig ist dann auch die *Recovery* bereits niedriger als berechnet (Abb. 4). Ohne erneute Zufuhr des fehlenden Faktors zum richtigen Zeitpunkt kann bei Patienten, die selbst nicht genügend erforderlichen Faktor bilden können, der notwendige Wirkspiegel nicht gehalten werden. Er sinkt dann kontinuierlich bis in die körpereigenen, das heißt blutungsgefährdenden Bereiche ab.

ABB. 4 PERIOPERATIVE SUBSTITUTIONSTHERAPIE MIT FAKTOR-VIII-KONZENTRAT BEI EINEM PATIENTEN MIT SCHWERER HÄMOPHILIE A



Die Abbildung zeigt schematisch den Bedarf an Faktor VIII und das therapeutische Vorgehen bei einem Patienten, dem der Faktor VIII vollständig fehlt. Die erste Substitution präoperativ ergibt nach der i.v. Bolus-Gabe von 1 I.E./kg KG einen Anstieg um nur 1 %, die unmittelbar danach gegebene gleiche Dosis jetzt einen Anstieg um 2 %/I.E./kg KG. Infolge der großen Wundfläche intraoperativ ist der Faktor-VIII-Verbrauch erhöht – und damit die Halbwertszeit verkürzt. Mit zunehmender Verkleinerung der Wundfläche in den darauf folgenden Tagen geht der Faktor-VIII-Bedarf zurück, die gemessenen Halbwertszeiten des substituierten Faktors entsprechen der physiologischen Halbwertszeit. Entsprechend seltener muss substituiert werden.

Allgemeines zu Faktorenkonzentraten

Die Grundlage der Therapie von Koagulopathien ist die so genannte Substitutionstherapie, d.h. der i.v. gegebene und sofort im Blutstillungssystem verfügbare Ersatz des jeweils fehlenden Gerinnungsfaktors. Seit Anfang der 1970er Jahre

stehen für die meisten Faktorenmangelzustände Gerinnungsfaktorenkonzentrate, so genannte Faktorenkonzentrate, zur Verfügung, die die jeweiligen Gerinnungsfaktoren in unterschiedlich gereinigter Form enthalten (Tab. 2).

Die entscheidenden Qualitätskriterien eines Faktorenkonzentrates sind **Wirksamkeit** und **Sicherheit**. Man unterscheidet

- Faktorenkonzentrate, die aus menschlichem Plasma gewonnen werden (pd-Konzentrate, *plasma derived*). Das Rohmaterial zur Herstellung von pd-Konzentraten sind große Pools von > 1.000 Einzelplasmaspenden. Der erste Isolierungsschritt ist die Auftrennung in ein so genanntes „Kryopräzipitat“, das früher und heute auch noch in anderen Ländern zur Faktor-VIII-Substitution verwendet wird, und den Überstand. Das Kryopräzipitat enthält unter anderem die Faktoren VIII, von Willebrand Faktor, Fibrinogen. Im Überstand sind die Faktoren des Prothrombinkomplexes enthalten: FII (Prothrombin), FVII, FIX, FX, Protein C und Protein S, aber auch Antithrombin und andere Proteine.
- Gentechnisch hergestellte Faktorenkonzentrate (r-Konzentrate) werden aus tierischen Zellkulturen gewonnen (BHK = *baby hamster kidney cells*; CHO = *chinese hamster ovary cells*). Die rekombinant hergestellten Faktoren VIII und IX sind gegenüber den plasmatischen Faktoren im Zuckeranteil gering modifiziert, was sich auf den methodischen Nachweis auswirkt. Ob sich dies auch *in vivo* am Patienten auswirkt, ist noch nicht eindeutig geklärt [5, 11]. Für die Herstellung der Konzentrate der 3. Generation wird in den Zellkulturmedien kein tierisches oder humanes Protein mehr verwendet (Übersicht in [5, 11]).

Generell gilt, dass sich die derzeit erhältlichen Faktorenkonzentrate hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, unerwünschten Wirkungen (insbesondere der Hemmkörperbildung) und Virussicherheit nicht wesentlich voneinander unterscheiden (Ausnahmen siehe unten: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen). Die hochgereinigten pd-Konzentrate enthalten praktisch nur noch den gewünschten Gerinnungsfaktor, mittelgradig gereinigte pd-Konzentrate noch andere, z.T.

TAB. 2 GERINNUNGSFAKTORENKONZENTRATE

| Faktor | Diagnose | Konzentrat |
|----------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Faktor VIII | Hämophilie A | Faktor-VIII-Konzentrate |
| Faktor IX | Hämophilie B | Faktor-IX-Konzentrate |
| von Willebrand Faktor | von Willebrand Syndrom | von Willebrand Faktor-haltige Faktor-VIII-Konzentrate |
| Faktoren II, VII, IX und X | Prothrombinkomplex-Mangel | Prothrombinkomplex-Konzentrate (PPSB) |
| Faktor VII | Faktor-VII-Mangel | Faktor-VII-Konzentrat, Faktor-VIIa-Konzentrat |
| Fibrinogen (Faktor I) | Fibrinogenmangel, Dysfibrinogenämien | Fibrinogenkonzentrat |
| Faktor XIII | Faktor-XIII-Mangel | Faktor-XIII-Konzentrat |
| Faktoren V und XI | | sog. Frischplasma |

auch noch gerinnungswirksame Proteine. Einigen Konzentraten ist Humanalbumin als Stabilisator zugesetzt, wobei das Bestreben ist, möglichst Konzentrate herzustellen, die frei von zusätzlichen humanen Proteinen sind und nur noch proteinfreie Stabilisatoren enthalten. PPSB-Konzentrate und einige andere enthalten auch vorschriftsmäßig Heparin. Die jeweiligen Faktoren, einige sind Proenzyme von Enzymen, liegen in den Konzentraten ebenso wie im Plasma in inaktiver Form vor, einige Konzentrate enthalten das bereits aktive Enzym (z.B. Faktor VIIa, aktiviertes Protein C). Die Hersteller haben strenge gesetzliche Auflagen zu beachten, die insbesondere Gefahren der Übertragung von Virusinfektionen (vor allem HIV und Hepatitiden) verhüten oder zumindest so weit wie möglich reduzieren (siehe Infokasten).

Die meisten Faktorenkonzentrate werden lyophilisiert in Packungen in Größenordnungen von 250, 500 und 1.000 E abgegeben. Die erforderliche Dosis wird in E/kg Körpergewicht (KG) berechnet.

Der Jahresbedarf des einzelnen Patienten an Faktorenkonzentrat kann interindividuell und individuell erheblich schwanken (Abb. 5) und hängt von seiner jeweiligen Situation ab. Leitlinien und Statistiken hierzu liegen kaum vor, es besteht kein landesweiter, geschweige denn internationaler Konsens [12]. Die meisten Patienten brauchen pro Jahr zwischen 1.000 und 3.000 E/kg KG, bei einigen Patienten liegt der Jahresbedarf erheblich darüber. Einige wenige Patienten benötigen trotz schwerer Hämophilie auch durchaus einmal ein Jahr lang keine Substitutionstherapie [13]. Krebs und Schramm [12] geben eine Schwankungsbreite des FVIII-Verbrauchs im europäischen Raum zwischen 0,5 und 5,9 E/Kopf der Bevölkerung an.

Allgemeine Therapiemaßnahmen

Generell gilt, dass eine optimale Substitutionstherapie nur dann gewährleistet ist, wenn sie so früh wie möglich, in ausreichender Dosierung und über einen ausreichenden Zeitraum erfolgt.

Man unterscheidet bei der Substitutionstherapie prinzipiell zwei Behandlungsformen. Die „Behandlung bei Bedarf“ bedeutet, dass der Gerinnungsfaktor bei akuten Blutungen oder invasiven Eingriffen ersetzt wird. Die Stillung der hämophilen Blutung gelingt dabei fast immer prompt. Die Faktorenkonzentrate werden überwiegend im Bolus i.v. verabreicht, Faktor-VIII-Konzentrate in bestimmten Situationen (z.B. perioperativ) auch als kontinuierliche Infusion, wodurch der Faktorenbedarf um ca. 30 % reduziert werden kann. Eine „blutungsverhütende Dauerbehandlung“ (Prophylaxe) wird überwiegend bei den schweren Hämophilien eingesetzt. Durch wiederholte Injektionen des betreffenden Faktors in Abständen von 2 bis 3 Tagen wird ein Faktorenspiegel erzielt, der im Schnitt für den Gesamtzeitraum demjenigen einer mittelschweren Hämophilie entspricht und dadurch den Patienten vor Blutungen, insbesondere Rezidivblutungen, weitestgehend schützt.

Die Substitutionstherapie erfolgt heutzutage fast ausschließlich ambulant. Die meisten Hämophiliepatienten

ABB. 5 | JAHRESBEDARF AN FVIII-KONZENTRAT



Zwanzigjähriger Verlauf des jährlichen Verbrauches an Faktor-VIII-Konzentrat bei einem Patienten mit schwerer Hämophilie A. Die Abbildung zeigt, dass der Verbrauch nicht altersabhängig vorhersehbar, sondern von der individuellen Situation des Patienten abhängig ist.

oder ihre Angehörigen führen die Injektion des Gerinnungsfaktors nach Einweisung durch das Hämophiliezentrum selber durch (so genannte ärztlich kontrollierte Heimselbstbehandlung), und dies nicht nur zu Hause, sondern auch am Arbeitsplatz oder auf Reisen. Die Dosierung und andere Behandlungsmaßnahmen werden mit dem Hämophiliespezialisten abgesprochen. Mit der Eigentherapie nicht vertraute Patienten suchen einen niedergelassenen Arzt oder ein Krankenhaus auf, wenn möglich das nächste Hämophiliezentrum. Stationäre Behandlungen sind nur noch selten bei bedrohlichen Blutungen (z.B. Hirn- oder Psoasblutungen) oder bei operativen Eingriffen erforderlich.

Die Höhe der Einzeldosis, bzw. der Initialdosis, hängt von vielfältigen Einflussgrößen ab, z.B. von der Art der Blutung, dem Blutungsort, Blutverlust, Größe der Wundflächen und dem subjektiven Bedarf des Patienten. Ferner sind die situationsbedingte *Recovery* und individuelle Halbwertszeit des zugeführten Faktors zu berücksichtigen.

Die Behandlungsdauer, also die Anzahl von Injektionen pro Blutungsepisode, wird von der Dauer der Wundheilung bestimmt, da das Fibroblastenwachstum ein konstantes Fibrinnetz benötigt. Kleinere, früh behandelte Blutungen (75 % aller Blutungen) benötigen häufig nur eine Injektion (Initialdosis). Größere Blutungen erfordern wiederholte Injektionen in Abständen, die der gemessenen Halbwertszeit des jeweiligen Faktors entsprechen. Nach großen Operationen, aber auch bei bestimmten Blutungstypen, kann eine mehrwöchige Substitutionstherapie bis zur vollständigen Wundheilung erforderlich sein. Die für eine Blutungsepisode benötigte Gesamtdosis kann daher ein Vielfaches der Initialdosis betragen.

Berechnung der Einzeldosis:

Zur Berechnung des Wirkspiegels eines substituierten Gerinnungsfaktors hat sich folgende Formel bewährt [14]:

BERECHNUNG

Eine Einheit (E bzw. U)/kg KG führt zu einem Anstieg von 1 bis 2 %.
 Beispiel: Ein Patient mit einem Körpergewicht von 75 kg und einer schweren Hämophilie A (Faktor-VIII-Restaktivität von < 1 %) soll für eine geplante Operation einen FVIII-Spiegel im Plasma von mindestens 80 % aufweisen. Er erhält daher 75×80 E eines FVIII-Konzentrates, d.h. 6.000 E unmittelbar präoperativ.

Bei dann darauf folgenden Injektionen ist meistens mit einem Anstieg um 2 %/1 E/kg KG zu rechnen, so dass die Einzeldosis die Hälfte der Initialdosis oder ggf. weniger betragen kann (Abb. 4).

Spezielle Therapie

Anhaltspunkte für die erforderlichen Dosierungen sind in Tab. 3 zusammengefasst.

Bagatellblutungen

Die Mehrzahl der hämophilen Blutungen sind relativ geringfügige Weichteil-Blutungen. Sie können meist mit einer einzigen Injektion zum Stehen gebracht werden, z.B. bei Erwachsenen mit 1.000 bis 2.000 E (d.h. 15 bis 30 E/kg KG).

Bedrohliche Blutungen

Bedrohliche Blutungen, die eine hoch dosierte, wiederholte Substitutionstherapie und gegebenenfalls eine stationäre

Überwachung erfordern, sind glücklicherweise sehr selten (z.B. Hirnblutungen, Zungenbissblutungen, intestinale Blutungen, Einblutungen in den M. Psoas oder den Carpaltunnel). Die Initialdosis beträgt z.B. 40 bis 70 E/kg KG.

Gelenkblutungen

Wie bereits eingangs erwähnt wurde, ist eines der Hauptprobleme des Hämophilen die rezidivierenden Einblutungen in die großen Gelenke mit der daraus resultierenden Gelenkdeformierung (hämophile Arthropathie) und Frühinvalidisierung durch schwer deformierte Gelenke und Muskelatrophien (Abb. 3). In der Literatur wird eine durchschnittliche Blutungshäufigkeit von ca. 17 Gelenkblutungen pro Patient und Jahr für die schweren Hämophilieformen angegeben, sofern die Behandlung ausschließlich bei Bedarf erfolgt. Für die Gelenkblutung gilt besonders, dass das Ausmaß der Blutung nur dann gering gehalten werden kann, wenn die blutstillende Therapie so früh wie möglich einsetzt. Liegt diese Situation vor, so kommen die meisten Patienten mit einer einzigen Injektion von 20 bis 40 E/kg KG aus. Hat sich jedoch durch wiederholte Blutungen das Frühstadium einer hämophilen Arthropathie entwickelt, so kann sich ein häufig blutendes Gelenk entwickeln, ein so genanntes *target joint* mit unter Umständen mehr als 20 Blutungen pro Jahr, dessen Behandlung dann den größten Teil des Jahresbedarfes an Faktorenkonzentrat verbrauchen kann.

Seltenere Blutungen

Hämophile Organeinblutungen sind extrem selten, mit Ausnahme der Nierenblutung. Die Therapie ist den Spezialisten vorbehalten.

Operative Eingriffe

Dank der Substitutionstherapie können seit gut 30 Jahren sämtliche erforderlichen Operationen bei Hämophilen durchgeführt werden, ohne dass es zu verstärkten Nachblutungen oder einer abnormen Wundheilung kommt (Ausnahmen sind z.B. „Hemmkörperhämophilien“). Jedoch sollten diese Eingriffe möglichst in erfahrenen Hämophiliezentren durchgeführt werden. Der Faktorenbedarf hängt von der Größe und Art der Wundfläche ab, aber auch von der Lokalisation des Eingriffes oder vorliegenden Zusatzkrankungen. Großflächige Operationen beim Hämophilen, wie z.B. eine Hüftgelenksendoprothese, benötigen wesentlich mehr Faktorenkonzentrat als z.B. eine Appendektomie. Andererseits ist es ratsam, bei z.B. einer Tonsillektomie mit fehlender Komprimierbarkeit der Wunde und rascher Auflösungstendenz der Gerinnsel durch den Speichel, primär eine hoch dosierte Substitutionstherapie zu wählen. Verlaufskontrollen mit Bestimmung der Faktorenrestaktivität sind dabei obligat zur Anpassung der Dosierung.

Die Initialdosis sollte so hoch gewählt werden, dass unmittelbar präoperativ der Faktorenspiegel im Bereich der Norm liegt, bzw. ein intraoperativ erhöhter Verbrauch des zugeführten Faktors abgefangen wird, bevor er in blu-

TAB. 3 DOSIERUNGSRICHTLINIEN FÜR DIE BEHANDLUNG BEI BEDARF BEI ERWACHSENEN MIT EINER HÄMOPHILE ODER EINEM SCHWEREN VON-WILLEBRAND-SYNDROM [4, 7]

| Indikation/Blutungstyp | Mittlere Initialdosis |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Gelenkblutungen | 20-40 E/kg KG |
| Lebensbedrohliche Blutung | 40-70 E/kg KG |
| Weichteilblutungen | |
| • bedrohliche, bzw. ausgedehnte Blutungen (z.B. Hirnblutung, Zungenbiss, Carpaltunnelsyndrom, retroperitoneale Blutungen, Oberschenkel-, Waden-, Muskelblutungen) | 40-70 E/kg KG |
| • kleinere Haut- und Muskelblutungen | 15-30 E/kg KG |
| Schleimhautblutungen, Urogenitalblutungen | |
| • gastrointestinale und Mundhöhlenblutungen | 30-60 E/kg KG |
| • Epistaxis | 20-40 E/kg KG |
| • Hämaturien | 20-40 E/kg KG |
| Operationen | |
| • Operationen mit großen Wundflächen und/oder hoher Blutungsgefahr (einschließlich Tonsillektomie) | 50-80 E/kg KG |
| • Operationen mit kleinen Wundflächen (z.B. Zahnextraktionen, Herniotomie) | 25-40 E/kg KG |
| Vorbeugende Dauerbehandlung | 20-40 E/kg KG 2-3-mal wöchentlich |

tungsgefährdende Bereiche abfällt. Da infolge eines erhöhten Verbrauches auch die Halbwertszeit des betreffenden Faktors erheblich verkürzt sein kann, sind wiederholte Verlaufskontrollen des Faktorenspiegels erforderlich, damit die Häufigkeit der Injektionen festgelegt werden kann.

Vorbeugende Dauerbehandlung

Da aber auch eine frühestmögliche Substitutionstherapie die Entwicklung einer hämophilen Arthropathie nur selten verhüten kann, ist konsequenterweise die effektivste Therapie eine langfristige, z.T. langjährige vorbeugende Dauerbehandlung. Diese ist daher bei *Kindern* mit schwerer Hämophilie A oder B die Therapie der Wahl und sollte spätestens nach der ersten Gelenkblutung des noch zumeist Kleinkindes einsetzen. Die Festlegung der Behandlungsdauer ist individuell unterschiedlich. Sie kann bei manchen Kindern nach einigen Monaten wieder abgesetzt werden, bei den meisten wird sie jedoch unter Umständen bis zur Pubertät oder noch länger durchgeführt. Dabei ist das Behandlungsziel möglichst eine Blutungsfreiheit zu erzielen, und – wenn irgend möglich – die Verhütung der hämophilen Arthropathie. Auch bei *Erwachsenen* kann eine vorbeugende Dauerbehandlung erforderlich sein, wenn sich infolge wiederholter Gelenkblutungen eine chronische Synovitis und damit eventuell sogar ein häufig blutendes Gelenk (*target joint*) entwickelt hat. Weitere Indikationen für eine vorbeugende Dauerbehandlung sind Rehabilitationsmaßnahmen und postoperative Heilungsprozesse.

Die *Dosierung* beträgt im Regelfall 25 bis 40 IU/kg KG bei Hämophilie A: 3-mal wöchentlich und bei Hämophilie B: 2-mal wöchentlich [5].

Bei hoher Blutungsbereitschaft der Gelenke – meist nur eines Gelenks – muss die vorbeugende Behandlung kurzfristig täglich oder jeden 2. Tag mit evtl. höherer Dosierung durchgeführt werden.

Besonderheiten der Therapien bei der Hämophilie B und beim von-Willebrand-Syndrom.

Da der Faktor IX eine längere Halbwertszeit hat als der Faktor VIII, können die zeitlichen Abstände zwischen den Injektionen zum Teil länger sein als z.B. bei der vorbeugenden Dauerbehandlung der Hämophilie A. Die *Recovery* ist nach Gabe von FIX-Konzentraten häufig geringer als nach Gabe von FVIII-Konzentraten. Dieses gilt besonders für das einzige verfügbare rekombinante FIX-Konzentrat [15].

Eine weitere Besonderheit der pd-Faktor-IX-Konzentrate ist ihre Herkunft aus dem PPSB-Komplex. Dieser Komplex enthält die vier Vorstufen der wichtigsten Gerinnungsenzyme, darunter diejenige des wichtigsten Enzyms, Thrombin, wodurch insbesondere bei den PPSB-Konzentraten der 1. Generation eine Thrombogenität gegeben war. Die jüngsten, hochgereinigten FIX-Konzentrate dürften jedoch kaum noch thrombogen sein.

Das Blutungsleiden von-Willebrand-Syndrom (vWS) wird durch einen quantitativen oder qualitativen Defekt des von Willebrand Faktors (VWF) verursacht (Übersicht in [16]).

INFOKASTEN

Maßnahmen zur Verhütung von Infektionsübertragungen durch Faktorenkonzentrate (aus [1]).

Verhütung von Infektionsübertragung

- Spenderauswahl (GMP)
- Überprüfung der Einzelspender auf Infektionsmarker (Serologie)
- Quarantänelagerung und look-back-Verfahren
- NAT (nucleic acid amplifications technique, PCR) auf HAV, HBV, HCV, HIV 1+2, Parvovirus B19
- Validierte Virusentfernungs- und -inaktivierungsschritte

Virusabreicherungsverfahren:

Entfernung infektiöser Partikel

- Sterilfiltration
- Chromatographie
- Verteilung bei der Proteintrennung
- Nanofiltration
- Physikalische Methoden
- Hitzebehandlung (Pasteurisierung, feucht, Dampf, trocken)
- Biochemische und chemische Methoden (Solvens detergens)

Einschränkung der Verfahren zur Infektionssicherheit

- Pasteurisierung (erfasst nicht Parvo-B19-Virus)
- Solvent-detergent-Verfahren (erfasst nur lipidumhüllte Viren)
- Nanofiltration (erfasst nur Viren ≥ 35 nm)

Infektionsrestrisiko durch Blut

- Technisches Versagen,
- Diagnostisches Fenster trotz NAT
- New variant vCJ-disease
- HIV Prävalenz leicht steigend
- Neue Erreger (West-Nil-Virus), (SARS?)

Von den verschiedenen Formen des vWS ist es vor allem der Typ 3 mit nahezu vollständigem Fehlen des VWF, und damit auch Mangel des an ihn gebundenen Faktors VIII, der wegen seiner Blutungen eine Substitutionstherapie benötigt, gelegentlich auch eine vorbeugende Dauerbehandlung. Die anderen, zumeist wesentlich milder ausgeprägten Formen vom Typ 1 und die verschiedenen Typ-2-Formen, brauchen nur selten Faktorenkonzentrate, sondern können bei überwiegend Haut- und Schleimhautblutungen mit anderen Maßnahmen, insbesondere mit der DDAVP-Therapie (Minirin®), behandelt werden. Auch beim vWS besteht die blutstillende Therapie wie bei der Hämophilie A primär in der Anhebung bzw. Normalisierung des Faktorenspiegels, hier des VWF und des Faktors VIII, so dass die allgemeinen Therapie Voraussetzungen für die Hämophilie A auch für das vWS gelten. Für die Behandlung oder Verhütung einer Blutung stehen gegenwärtig mehrere pd-Faktor-VIII-/VWF-Konzentrate zur Verfügung, die funktionsfähigen VWF enthalten, wobei der Anteil von FVIII und VWF unterschiedlich ist. Diese Konzentrate sind auf den FVIII standardisiert, wobei der VWF-Gehalt meist höher ist. Bei der Dosierung richtet man sich, wie bei der Hämophilie A, nach

dem Faktor VIII, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, dass beim vWS Typ 3 die Halbwertszeit des VWF wesentlich kürzer ist als die des Faktors VIII [5].

Unerwünschte Arzneiwirkungen

Unerwünschte Arzneiwirkungen (UAW) kommen heutzutage bei der Substitutionstherapie glücklicherweise selten vor. Man unterscheidet die langfristigen von den kurzfristigen UAW. Wegen der zum Teil schwerwiegenden irreversiblen Gesundheitsschäden spielen die langfristigen UAW bei den Therapiekonzepten eine wesentliche Rolle.

Hemmkörperhämophilien

Die heutzutage am meisten gefürchtete Komplikation ist die Bildung von Alloantikörpern, sog. Hemmkörpern, gegen den zugeführten Gerinnungsfaktor. Dadurch wird der zugeführte Faktor ganz oder teilweise inaktiviert, die Substitutionstherapie versagt in der üblichen Dosierung und die Blutungen kommen nicht mehr oder nur sehr verzögert zum Stillstand. Es liegt jetzt eine Hemmkörperhämophilie vor, die grundsätzlich eigene, und zudem auf den Einzelfall bezogene Behandlungsmaßnahmen erfordert (Übersicht in [17, 18]).

Prävalenz und Inzidenz der Entwicklung von Hemmkörpern bei der Hämophilie A wurden über die Jahrzehnte hin sehr unterschiedlich angegeben (Prävalenz 7 bis 18 %, Inzidenz 20 bis 50 %). Die tatsächliche Häufigkeit dürfte sich erst feststellen lassen, wenn die Prädispositionen zur Entwicklung von Hemmkörpern bei prospektiven klinischen Studien ausreichend berücksichtigt werden. Solche Prädispositionen sind:

- die Hämophilie A häufiger als die Hämophilie B (Prävalenz 4 %) oder das von-Willebrand-Syndrom;
- schwere Verlaufsformen häufiger als mildere;
- der Mutationstyp der Hämophilie;
- extrem selten die Art des verwendeten Faktorenkonzentrats;
- eine höhere Hemmkörperinzidenz bei der Verwendung von rekombinanten Konzentraten wird weiterhin diskutiert;
- diskutiert werden auch andere Einflussgrößen.

Die Patienten mit Hemmkörpern werden als *High Responder* oder als *Low Responder* charakterisiert. Bei ersteren liegt der Hemmkörpertiter bei > 5 Bethesda-Einheiten (BE) und kann unter Umständen mehr als 1.000 BE betragen. *Low Responder* haben einen Hemmkörpertiter < 5 BE. Der Hemmkörper kann sich spontan zurückbilden, bei *Low Respondern* eher als bei *High Respondern*; bei einzelnen *High Respondern*, sofern keine erneute Exposition erfolgte.

Die Behandlung der Hemmkörperhämophilien ist sehr komplex und sollte grundsätzlich in einem Hämophiliezentrum erfolgen (Übersichten in [6, 18, 19]). Sie unterteilt sich in:

- symptomatische Behandlung der akuten Blutung bei Weiterbestehen der Hemmkörper;
- kausale Behandlung zur endgültigen Elimination oder Reduzierung des Hemmkörperspiegels.

Beide Behandlungsformen erfordern die hoch dosierte Gabe von Faktorenkonzentraten. Die Gabe von Glucocorticoiden ist ineffektiv. Die meisten Therapieerfahrungen und wenigen klinischen Studien liegen zur Behandlung der Hemmkörperhämophilie A vor. Die Behandlung der Hemmkörperhämophilie B ist besonders problematisch bei Gabe von Faktor-IX-Konzentraten, da Anaphylaxien sowie das Auftreten eines nephrotischen Syndroms beschrieben wurden [19].

Bei *Low Respondern* der Hämophilie A können die Hemmkörper gelegentlich durch höher als üblich dosierte Gaben von Faktor VIII-Konzentraten überspielt werden. Dieses ist bei *High Respondern* nicht möglich, was sich unter anderem aus der Definition der BE ergibt, die als diejenige Einheit definiert ist, die 50 % des vorhandenen Faktors inaktiviert.

Symptomatische Behandlung der akuten Blutung bei Hemmkörperhämophilie

Bei *High Respondern* werden primär Präparate eingesetzt, die die blockierte Aktivierung des FX durch FIXa + FVIII größtenteils umgehen können, d.h. Konzentrate mit einer *inhibitor bypassing activity* (Übersicht in [3, 6]). Verwendet werden hierfür der rekombinant hergestellte Faktor rFVIIa (Novoseven[®]) oder FEIBA-S-TIM4. (Details in [6]). Im Einzelfall muss entschieden werden, ob eine vorübergehende Elimination der Hemmkörper durch eine Immunadsorption (Senkung des Hemmkörperspiegels um 50 bis 80 %), im Notfall durch eine Plasmapherese (weniger effektiv) erforderlich ist.

Der rekombinant hergestellte Faktor rFVIIa aktiviert in Verbindung mit dem aus verletzten Gewebe freigesetzten Gewebefaktor den Faktor X und damit Prothrombin zu Thrombin, so dass Faktor VIII und Faktor IX – wenn auch nicht gänzlich – umgangen werden. Er ist daher nur am Ort des Bedarfes wirksam. Das Präparat enthält keinen zusätzlichen FVIII oder FIX und wirkt daher nicht antigen. Ein gewisser Nachteil bei der Therapie ist die sehr kurze Halbwertszeit des rFVIIa (Details in [3]).

Bei FEIBA-S-TIM4 handelt es sich um ein teilaktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat, das aus den PPSB-Konzentraten entwickelt wurde, deren teilweise blutstillende Wirkung bis hin zur Thrombogenität schon lange bekannt war, und das vermutlich aktivierte Faktoren des Prothrombinkomplexes enthält, insbesondere aktivierten Faktor VIIa, ferner unter anderem Faktor VIII (Antigenität!) und gerinnungsaktive Phospholipide.

Kausale Therapie durch Hemmkörperelimination

Eine kausale Therapie der Hemmkörper zur anhaltenden Elimination der Hemmkörper ist schwierig und extrem kostenaufwändig, ist jedoch indiziert (sofern machbar), da eine Blutstillung in Anwesenheit von Hemmkörpern trotz Therapie nicht gewährleistet werden kann.

Die von Brackmann et al. entwickelte Hochdosis-Immuntoleranztherapie [17] beruht auf der Hypothese, dass durch langfristig mehrfach täglich gegebene, hochdosierte Gaben von Faktor-VIII-Konzentrat (Einzelheiten siehe Konsensus-Empfehlungen), eine Paralyse der Hemmkörperbildung bei der Hämophilie A erzeugt wird. Diese Behandlung, die zurzeit auch international an erster Stelle steht, muss gegebenenfalls mindestens ein Jahr durchgeführt werden, bevor über Erfolg oder Misserfolg entschieden werden kann.

Über erfolgreiche Hemmkörpereliminierungen wurde auch mit dem von Nilsson entwickelten "Malmö-Protokoll" mit dem kombinierten Einsatz von Cyclophosphamid, i.v.-Gabe von Immunglobulin und hoch dosierter Gabe des jeweiligen Gerinnungsfaktors berichtet [20]. Bei hohem Hemmkörperspiegel ist allerdings vor Therapiebeginn eine Immunadsorption erforderlich. Von dieser Therapie wurden mehrere Varianten entwickelt.

Virusinfektionen

Nicht nur Bluttransfusionen, sondern auch die pd-Faktorenkonzentrate sind mit der Übertragungsmöglichkeit von pathogenen Viren behaftet, wobei zunächst in den 1970er Jahren die Patienten an den so genannten Transfusions-Hepatitis A, B und C erkrankten, dann Anfang der 1980er Jahre die HIV-Infektion übertragen wurde. Durch vielfältige obligate Maßnahmen bei der Herstellung von Faktorkonzentraten (Übersicht in [15]) gelten die Konzentrate als weitestgehend hepatitis-sicher. Zusätzlich stellt die Impfung gegen Hepatitis A und B eine weitere Schutzmaßnahme dar.

Anfang der 1980er Jahre wurden ca. 50 % der viel behandelten Hämophilen mit dem HI-Virus durch pd-Faktorenkonzentrate infiziert (Übersicht in [15]), zuletzt 1989/90 [21]. Dank der Schutzmaßnahmen können jedoch heutige pd-Faktorenkonzentrate als HIV-sicher gelten. Allerdings können auf Patienten auch weiterhin klinisch weniger relevante Viren übertragen werden, wie z.B. das Parvo-B19-Virus oder CMV, vor allem, wenn die Patienten nicht immungesund sind. Das Infektionsrisiko mit neu entdeckten Viren wie z.B. das West-Nil-Virus oder SARS, bzw. die mögliche Übertragung der vCJD, muss erst noch ermittelt werden.

Kurzfristige unerwünschte Arzneiwirkungen

Kurzfristige UAW wie Allergien oder anaphylaktischer Schock kommen bei Substitutionstherapien heutzutage derart selten vor, dass die Heimselbstbehandlung möglich ist. Mit schwerwiegenden allergisch-anaphylaktischen Wirkungen ist am ehesten bei der hoch dosierten Eliminationstherapie bei Faktor IX-Hemmkörpern zu rechnen.

Thromboembolische Komplikationen wie z.B. venöse Thromboembolien oder Myokardinfarkt kommen selten vor. Sie treten vor allem bei PPSB-Konzentraten, vor allem der älteren Generation, und bisher kaum bei rFVIIa auf und ge-

legentlich und dann meist lokal am venösen Zugang bei hoch dosierter Faktor-VIII-Therapie.

Mittelreine FVIII-/VWF-Konzentrate enthalten neben anderen Proteinen Hämagglutinine, so dass bei entsprechender Blutgruppenkonstellation und hoch dosierter Substitutionstherapie an das mögliche Auftreten einer Immunhämolyse gedacht werden muss.

Zitierte Literatur

- [1] Barthels, M.: Angeborene plasmatische Gerinnungsstörungen. In: Paumgartner P. Therapie Innerer Krankheiten. Springer Heidelberg, Berlin, Tokio. 11. Auflage (2005).
- [2] Barthels, M., Schramm, W.: Gerinnungsfaktorenkonzentrate. *Hämostaseologie* 24 (2004), 286-297.
- [3] Brackmann HH, Schwaab R, Oldenburg J, Schramm W (eds): Klinische Anwendung plasmatischer und rekombinanter Gerinnungsfaktoren. Bremen: UNI-MED Verlag (2003).
- [4] Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Herausgeber: Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. 2. Auflage Deutscher Ärzte-Verlag Köln (2001).
- [5] Meili, E.O.: Ausgeprägte Blutungsneigungen – Angeborener Mangel an Gerinnungsfaktor und erworbene Inhibitoren. *Hämostaseologie* 24 (2004), 221-33.
- [6] Schramm, W.: Konsensusempfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. *Hämostaseologie* 14 (1994), 81-83.
- [7] Schramm, W. (ed): Blood safety in the European Community: An Initiative for Optimal Use. Herausgeb. W. Schramm. *European Commission Agreement Soc.* 98 201622 05F04 (1999).
- [8] Barthels, M., v. Depka, M.: Gerinnungskompodium. 1. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart (2002), pp. 202-244.
- [9] White, G.C., Rosendaal, F., Aledort, L.M., Lusher, J.M., Rothschild, C., Ingerslev, J.: Definitions in hemophilia. Recommendation of the Scientific Subcommittee on factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and haemostasis. *Thromb. Haemost.* 85 (2001), 560.
- [10] Lee, M., Morfini, M., Schulman, S., Ingerslev, J., and the factor VIII/IX Scientific and Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis: Website Publication. ISTH-Website Publikat. (21.03.2001).
- [11] Bödeker, B.: Therapie. In: Brackmann HH, Schwaab R, Oldenburg J, Schramm W. Klinische Anwendung plasmatischer und rekombinanter Gerinnungsfaktoren. UNI-MED Verlag Bremen (2003), pp. 104-112.
- [12] Krebs, H., Schramm, W.: Grundsätzliche Aspekte der Therapie. In: Brackmann, H.H., Schwaab, R., Oldenburg, J., Schramm, W. (eds) Klinische Anwendung plasmatischer und rekombinanter Gerinnungsfaktoren. UNI-MED Verlag Bremen (2003), pp. 77-86.
- [13] Barthels, M., Sens, B., Rienhoff, O.: Einführung: Probleme der Selbstbehandlung Hämophiler. 15. Hämophilie-Symposium. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1986).
- [14] Landbeck, G., Kurme, A.: Regeln und Richtlinien zur Therapie der Hämophilie. *Fortschr. Med.* 90 (1972), 542-546.
- [15] Turecek, P.: Plasmakonzentrate. In: Brackmann, H.H., Schwaab, R., Oldenburg, J., Schramm, W. (eds): Klinische Anwendung plasmatischer und rekombinanter Gerinnungsfaktoren. UNI-MED Verlag Bremen (2003), pp. 86-104.
- [16] Schneppenheim, R., Budde, U.: Klassifikation des von Willebrand Syndroms. *Hämostaseologie* 24 (2004), 27-36.
- [17] Brackmann, H.H., Oldenburg, J., Schwaab, R.: Immune tolerance for the treatment of factor inhibitors – twenty years' "Bonn protocol". *Vox. Sang.* 70 (1996), 30-35.
- [18] Kulkarni, R., Aledort, L.M., Berntorp, E. et al.: Therapeutic choices for patients with hemophilia and high-titer inhibitors. *Am. J. Hematol.* 67 (2001), 240.

- [19] Mannucci, P.M., Tuddenham, E.G.D.: The hemophilias - from royal genes to gene therapy. *N. Engl. J. Med.* 344 (2001), 1773-1779.
- [20] Nilsson, I.M., Berntorp, E., Zetterval, O.: Induction of immune tolerance in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide, and factor VIII. *N. Engl. J. Med.* 318 (1988), 947.
- [21] Seitz, R., Dodt, J.: Virus safety of prothrombin complex concentrates and factor IX concentrates. *Thromb. Res.* 95 (1999), S19-S23.

Die Autorin:



Prof. Dr. med. Monika Barthels (geb. 1934); 1953–1959 Medizinstudium an den Universitäten Göttingen und München; 1961 Approbation als Ärztin und Promotion zum Dr. med.; 1962–1968 Assistenzärztin an der Medizinischen Universitätsklinik Göttingen und an der Kinderklinik der FU Berlin; 1968 Fachärztin für Kinderheilkunde; 1968–1969 Forschungsaufenthalt am Institute of Physiology bei Prof. W.H. Seegers, Wayne State University Detroit; 1969–1999 Leiterin des Arbeitsbereiches Hämostaseologie der Abteilung Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Hochschule Hannover; 1971 Fachärztin für Innere Medizin; 1978 Habilitation für Innere Medizin; 1982 Apl. Professorin für Innere Medizin; seit 1999 freiberuflich tätig.

Anschrift:

Prof. Dr. med. Monika Barthels
Domagkweg 17
30627 Hannover
mbarthels.hannover@gmx.de

KEINE AUSWAHL AN INTERNETADRESSEN ZU DEN THEMEN „HÄMOPHILIE“ UND „GERINNUNGSFAKTOREN“

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| http://www.dhg.de | Internetseite der Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungs-krankheiten e.V. |
| http://www.igh.info/ | Internetseite der Interessengemeinschaft Hämophiler e.v. |
| http://www.pei.de | Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts in Langen |
| http://www.rki.de | > Infektionsschutz > Blut/Transfusionsmedizin > Arbeitskreis Blut– Internetseite des Robert-Koch-Instituts mit der Verlinkung zur Seite des Arbeitskreises Blut |
| http://www.bluter-info.de | das Hämophilie-Webportal |
| http://www.wfh.org/ | Internetseite der World Federation of Hemophilia |
| http://www.haemophilieportal.de | eine Informationsseite der Firmen Baxter, Biotest, Wyeth und ZLB Behring |
| http://www.haemophilie.org | Informationsseite der Firma Baxter zum Thema Hämophilie |
| http://www.octapharma.de | Internetseite der Firma Octapharma mit Informationen zum Thema Hämophilie |
| http://www.kogenate.de | Informationsseite der Firma Bayer zum Thema Hämophilie |
| http://www.biotest.de | Internetseite der Firma Biotest mit Informationen zum Thema Hämophilie |
| http://www.novonordisk.de | Internetseite der Firma NovoNordisk mit Informationen zum Thema Hämophilie |
| http://www.refacto.de | Informationsseite der Firma Wyeth zum Thema Hämophilie |
| http://www.aventisbehring.de | Internetseite der Firma ZLB Behring mit Informationen zum Thema Hämophilie |