

50 Hämostyptika

- 50.1 **DDAVP – 698**
J. Koscielny
- 50.2 **Antifibrinolytika – 703**
C. Jámbor, C. F. Weber
- 50.3 **Plasma – 711**
P. Hellstern
- 50.4 **Faktorenkonzentrate – 718**
P. Hellstern
- 50.5 **Aktivierte Gerinnungsfaktoren – 725**
C. von Heymann
- 50.6 **Thrombozytenkonzentrate – 733**
A. Greinacher
- 50.7 **Thrombopoetin und Thrombopoetinanaloga – 741**
H.-G. Kopp, R. Möhle, L. Kanz

50.1 DDAVP

J. Koscielny

➤ Einleitung

Desmopressin (DDAVP) wurde 1966 als Abkömmling des antidiuretischen Hypophysenhormons Arginin-Vasopressin synthetisch hergestellt. Zu den antidiuretischen Indikationen zählen Diabetes insipidus und Enuresis nocturna, zudem wird es in Tests zur Bestimmung der Nierenkonzentrationsfähigkeit verwendet.

Die ersten Berichte, die sich mit der Wirkung von DDAVP auf die Hämostase befassen, wurden Mitte der 1970er-Jahre veröffentlicht. Mannucci und Mitarbeiter wiesen schon 1977 nach, dass Blutungen während operativer Eingriffe bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hämophilie A oder Von-Willebrand-Erkrankung durch Gabe von DDAVP reduziert werden können. In den letzten 30 Jahren wurde die hämostyptische Wirkung von DDAVP in zahlreichen weiteren Indikationen bestätigt.

Die Wirkung wird mit einer Freisetzung des Von-Willebrand-Faktors aus den Endothelzellen, dem unspezifischen plättchenstimulierenden Effekt (Steigerung der Thrombozytenadhäsion und -aggregation) und einer Monozytenaktivierung erklärt. Aus klinischer Sicht ist DDAVP entsprechend seines Nebenwirkungsprofils als ein sicheres und bewährtes blutstillendes Medikament einzustufen.

50.1.1 Substanzklasse und Präparate

Desmopressin ist ein synthetisch hergestellter Abkömmling des natürlich vorkommenden menschlichen Hypophysenhormons Arginin-Vasopressin (AVP). Desmopressin (DDAVP=Desamino-D-Arginin-Vasopressin) unterscheidet sich vom Vasopressin dadurch, dass die Aminogruppe im Cystein fehlt (Desamino-AVP) und L-Arginin durch D-Arginin ersetzt wurde. Durch Desaminierung des N-terminalen Rests konnte die antidiuretische Wirkung deutlich erhöht werden und D-Arginin (8-D-AVP) führt zu einer stark verminderten pressorischen Wirkung. Der vollständige Name von Desmopressin lautet: Desamino-1-Cystein-8-D-Arginin-Vasopressin. Die relative Molekularmasse beträgt 1069,1.

! **Als einsetzbare Präparate sind derzeit in Deutschland kommerziell verfügbar: Minirin parenteral® als i.v.-Medikament und Octostim®-Dosierspray (Nasenspray).**

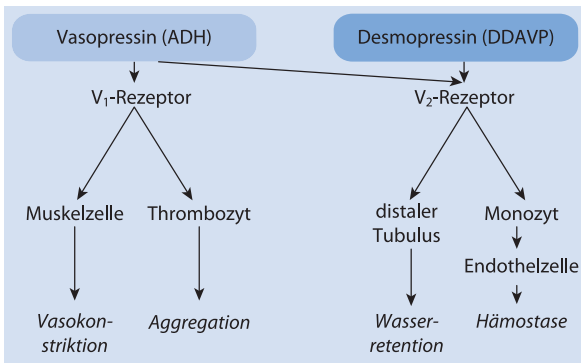
50.1.2 Wirkmechanismus

DDAVP wirkt als selektiver Agonist des Vasopressinrezeptors vom Typ 2 (V_2R). Ein hämostaseaktivierender Effekt ist bei verändertem V_2 -Rezeptor, wie z. B. bei Diabetes insipidus, nicht erkennbar. DDAVP aktiviert über einen cAMP-abhängigen Signaltransduktionsweg V_2R -positive

Endothelzellen. Derart aktivierte Endothelzellen sezernieren hochmolekulare Von-Willebrand-Multimere aus den Weibel-Palade-Bodies, sodass es nach DDAVP-Applikation zu einem schnellen Anstieg der vWF-Plasmaspiegel kommt.

Der zu beobachtende parallele Faktor-VIII-Anstieg wird als indirekter Anstieg über mehr Faktor-VIII-Bindungsstellen nach vWF-Anstieg bzw. durch einen DDAVP-induzierten Schutz vor einem proteolytischen Abbau des Faktor VIII erklärt. Eine direkte Faktor-VIII-Ausschüttung wurde bisher noch nicht nachgewiesen (Kaufmann et al. 2003). Die Reaktion auf die intravenöse Gabe von Desmopressin ist eine rasche, durchschnittliche Verdreifachung der FVIII- und vWF-Werte (De La Fuente et al. 1985; Mannucci 1988; Schulman 1991).

Neben Endothelzellen sind auch Thrombozyten und Monozyten DDAVP-Zielzellen. Durchflusszytometrische Untersuchungen belegen, dass Desmopressin vorgeschädigte Thrombozyten »aktivieren« kann. Dies geschieht über eine vermehrte Expression des Adhäsionsproteins GP (Glykoprotein) Ib und der Integrine (Lethagen u. Nilsson 1992; Sloand et al. 1994; Sakariassen et al. 1995; Balduini et al. 1999). GP Ib ist v. a. für die Anheftung des Thrombozyten an der beschädigten Gefäßoberfläche verantwortlich. Auch lässt sich ein intrazellulärer Anstieg des thrombozytären Serotoninspiegels und der HMWK-Konzentration nachweisen (HMWK = »high molecular weight kininogen«). Offensichtlich setzt der Effekt des DDAVP eine Restpopulation noch funktionstüchtiger Thrombozyten voraus.



■ **Abb. 50.1.** Wirkungen von Vasopressin (ADH) und Desmopressin (DDAVP)

Des Weiteren kann DDAVP die Expression von Tissue Factor (TF) indirekt induzieren. Als Folge der vWF-Freisetzung wird P-Selektin, das Membranbestandteil der vWF-Speicherorganellen ist, in die Endothelzellmembran integriert (Kanwar et al. 1995; Pereira et al. 2003). P-Selektin ist ein wichtiger Adhäsionsrezeptor für Monozyten und Thrombozyten. Daher kommt es als Folge der DDAVP-induzierten Freisetzung von P-Selektin zu einer Adhäsion von Monozyten, die wiederum durch gleichzeitig freigesetzte inflammatorische Zytokine zur TF-Synthese stimuliert werden. Die nach DDAVP-Gabe beobachtete Abnahme der Monozytenzahlen ist durch Adhäsion von Monozyten an Endothelzellen zu erklären.

Als weiteren wichtigen Effekt auf die Hämostase setzt DDAVP das zum vWF benachbarte t-PA (Gewebeplasminogenaktivator) aus den Endothelzellen frei. Dies führt zu einer geringfügigen Aktivierung der Fibrinolyse, die durch eine schnelle Inaktivierung von Plasmin durch Antiplasmin gebremst wird (Emeiss et al. 1997). Daher kann z. B. bei einer Blutung eine parallele Gabe von Tranexamsäure zur DDAVP-Applikation sinnvoll sein.

50.1.3 Indikationen

Bedingt durch die Freisetzung von vWF (Von-Willebrand-Faktor) und indirekt von FVIII (Faktor VIII) kann Desmopressin bei den angeborenen Formen der milden Hämophilie A zur Anwendung kommen. Entscheidend für die Wirksamkeit ist das Vorliegen einer Faktor-VIII-Aktivität (FVIII:c) von >5%. Bei der erworbenen Hemmkörperhämophilie A liegen in vielen Fällen sehr hohe Antikörpertiter mit nicht messbarem FVIII:c vor. Dies erklärt den fehlenden Therapieerfolg mit DDAVP.

Während der Einsatz von DDAVP bei der kongenitalen Von-Willebrand-Erkrankung (vWE) Typ 1 (quantitative Abnahme des vWF) unumstritten ist, sind Therapieerfolge

bei den angeborenen Formen der vWE Typ 2A (Vorliegen eines qualitativ minderwertigen vWF) möglich, bei vWE Typ 2B (Bildung eines abnormen vWF mit spontaner Bindung an GP 1b der Thrombozytenoberfläche) gelegentlich möglich und bei vWE Typ 3 (fehlende Synthese von vWF) nicht zu erwarten (Franchini 2007). Bei Patienten mit vWE sollte die basale vWF:Rco-(Ristocetin-Kofaktor-)Aktivität deutlich über 10% liegen. Inwieweit DDAVP bei erworbener vWE wirksam ist, ist von der zugrunde liegenden Ursache (Grunderkrankung) abhängig.

Mit Ausnahme der Thrombasthenie Glanzmann ist bei den angeborenen Thrombozytenfunktionsstörungen zu meist mit einem sehr guten Effekt von DDAVP auszugehen. Mit einer guten blutstillenden Wirkung von DDAVP ist bei Urämie, Hepatopathien, Amyloidosen und medikamenteninduzierten Thrombozytenfunktionsstörungen wie durch Acetylsalicylsäure, NSAR, Ticlopidin, partiell bei Clopidogrel, Dextranen und Hydroxyethylstärke auszugehen. In Analogie zum fehlenden Effekt bei der Thrombasthenie Glanzmann ist nur ein begrenzter blutstillender Effekt bei durch GP-IIb-IIIa-Inhibitoren (Abciximab, Tirofiban) erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen zu erwarten.

Während der prophylaktische Einsatz von DDAVP bei komplikationslosen Operationen und ohne vorbestehende Hämostasesstörung nicht gerechtfertigt erscheint (Carless et al. 2006), mehren sich die Hinweise, dass unter speziellen perioperativen Bedingungen DDAVP den Blutverlust reduzieren und somit den Fremdblutbedarf vermindern kann (Despotis 1999; Koscielny et al. 2004, 2006; Carless et al. 2006; Franchini 2007). Dies gilt für Patienten mit medikamenteninduzierten Thrombozytenfunktionsstörungen (Acetylsalicylsäure, NSAR, Ticlopidin, Clopidogrel u. ä.), v. a. bei nicht elektiven Eingriffen, bei kardiochirurgischen Eingriffen mit langer Bypass-Zeit und großem intraoperativen Blutverlust sowie bei Patienten mit Urämie und Leberinsuffizienz. Zusätzlich gibt es bereits Hinweise, dass DDAVP bei unklaren intraoperativen Blutungen in vielen Fällen eine blutstillende Wirkung zeigt.

Erfolgreiche Anwendungen von DDAVP mit Erstbeschreibung

■ Angeborene plasmatische Hämostasesstörungen:

- Hämophilie A und Subhämophilie A (>5% Restaktivität; Mannucci et al. 1977)
- Faktor-VIII-Inhibitor (niedrigtitrig; Kesteven et al. 1984)
- Faktor-XI-Mangel (Schulman 1991)
- Afibrinogenämie (De Marco et al. 1986)



— angeborene kombinierte Hämostasesstörungen:

- Von-Willebrand-Erkrankung (Typ 1, 2A, 2M, 2N; Theiss u. Sauer 1977; Mannucci 2004)
- erworbene Von-Willebrand-Erkrankung (Budde et al. 1984)
- Marfan-Syndrom (Franchini 2007)

— angeborene primäre Hämostasesstörungen:

- Bernard-Soulier-Syndrom (von Blohn et al. 1986)
- Gray-Platelet-Syndrom (Pfueller et al. 1987)
- Storage-Pool-Erkrankung (Mannucci 1986)
- »isolated prolongation of bleeding time« (Kobrinisky et al. 1984)
- Thrombozytensekretionsstörungen (Kobrinisky et al. 1984)
- Glykogenose Typ 1a (Gierke-Krankheit) (Marti et al. 1986)

— komplexe, erworbene Hämostasesstörungen:

- urämische Blutungsneigung (Watson u. Keogh 1982; Mannucci et al. 1983)
- Leberzirrhose (Burroughs et al. 1985)
- Blutungsneigung nach Herz-Lungen-Maschine (Salzman et al. 1986; Despotis 1999)

— medikamentös induzierte Hämostasesstörungen:

- Acetylsalicylsäure (Mannucci 1986)
- Ticlopidin (Mannucci 1986)
- Dextran (Lethagen 1992)
- Diclofenac, Ibuprofen, Piroxicam (Koscielny et al. 1995)
- Hydroxyethylstärke (Lazarchick u. Conroy 1995)
- Streptokinase (Johnstone et al. 1990)
- Hirudin (Ibbotson et al. 1991)

50.1.4 Dosierung und Applikation

Da die Erhöhung des Faktors in einem konkreten Fall schwer vorauszusagen ist, sollte die Reaktion auf DDAVP bei Patienten mit bekannten Blutgerinnungsstörungen vor einer geplanten Operation getestet werden. Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, dass die individuelle Response von einer Anwendung zur nächsten konstant bleibt (De La Fuente et al. 1985; Rodeghiero 1989). Daher gibt die Reaktion auf einen DDAVP-Stimulationstest für eventuelle künftige Blutungen oder Prophylaxemaßnahmen wertvolle Informationen. Die in klinisch-pharmakologischen Studien ermittelte optimale Desmopressindosis beträgt 0,3 µg/kgKG bei i.v.-Applikation (Schulman u. Johnsson 1991). Sowohl die intravenöse als auch die subkutane Gabe von DDAVP unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich der Pharmakokinetik. Die maximale Plasmakonzentration erreicht nach etwa 1 h ihren Höhepunkt und

nimmt dann linear ab. Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 3,2 und 3,6 h.

Für das Spray liegt die optimale Dosis bei 2 Sprühstößen mit zusammen 300 µg Desmopressin intranasal. In Relation zur intravenösen Verabreichung beträgt die Bioverfügbarkeit 3–5%. Bei Kindern von 4–12 Jahren sollte die Dosis auf einen Sprühstoß reduziert werden. Bei der intranasalen Anwendung können Veränderungen oder Erkrankungen der Nasenschleimhaut, wie z. B. Narben oder Ödeme (z. B. bei allergischer Rhinitis oder Infektion der oberen Atemwege), zu einer veränderten Resorption führen. In diesen Fällen sollte DDAVP intranasal nicht angewendet werden.

Maximale Konzentrationen von Faktor VIII treten 30–50 min nach der intravenösen Injektion auf (70–80 min nach subkutaner Injektion), während es 60–120 min dauert, bis ein maximaler Anstieg beim Von-Willebrand-Faktor erreicht ist. In der Folge kommt es zu einem allmählichen Abfall auf die ursprünglichen Werte, der etwa 6 h dauert (Mannucci et al. 1976). Bei intranasaler Applikation dauert es 60–90 min, bis maximale Konzentrationen von Faktor VIII und etwas zeitverzögert des Von-Willebrand-Faktors vorliegen. Die Anfangsdosis bei intranasaler DDAVP-Gabe kann in Abständen von 8–12 h wiederholt werden (Schulman u. Johnsson 1991). Bei einigen Patienten wird die Reaktion nach erneuten Applikationen schwächer oder bleibt ganz aus (Tachyphylaxie). In diesen Fällen kommt es nach 3–4 Tagen Anwendungspause wieder zu einer adäquaten Reaktion auf die DDAVP-Gabe.

Dosierungen und Anwendung von DDAVP als Antihämorrhagikum

— i.v.-Gabe:

- 0,3–0,4 µg/kgKG (5 Ampullen bei 70 kg: ca. ¼ Ampulle pro 10 kgKG) i.v. als Kurzinfusion: 15–30 min in 50 ml isotonischer NaCl-Lösung
- Anwendung präoperativ 30 min vor dem Eingriff
- Anwendung bei peri- oder postoperativ festgestellter Blutung sofort
- Folgedosen alle 8–12 h, in der Regel 3–4 Dosen über 2–7 Tage maximal anwendbar

— intranasales Dosierspray:

- 1 h präoperativ 2 Sprühstöße für Erwachsene, 1 Sprühstoß für Kinder (4–12 Jahre)
- Anwendung bei peri- oder postoperativ festgestellter Blutung sofort
- Folgedosen alle 8–12 h, in der Regel 3–4 Dosen über maximal 3 Tage

Gleichzeitige Gabe weiterer gerinnungsrelevanter Medikamente (z. B. Antifibrinolytika, Gerinnungsfaktorenkonzentrate) kann erforderlich sein! Bei mehrfacher Gabe: Wirkungsverlust (Tachyphylaxie)! Flüssigkeitsbilanz beachten (Natriumspiegel)!

50.1.5 Monitoring

Der DDAVP-Einsatz zeigt bei vWE Typ 1 und bei den meisten medikamenteninduzierten Thrombozytenfunktionsstörungen, z. B. durch Acetylsalicylsäure, einen laboranalytischen Response von 80–90%, der auch mit einer Blutstillung einhergeht (Mannucci 1994; Koscielny et al. 2004; Franchini 2007). Bei den anderen mit DDAVP therapierbaren Hämostasestörungen (angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen, weitere Subtypen der vWE, komplexe Hämostasestörungen) liegt der laboranalytische Response teilweise darunter oder ist vergleichbar. Dieser Response ist grundsätzlich in einem DDAVP-Stimulationstest individuell zu überprüfen. Die Veränderungen lassen sich über die In-vivo-Blutungszeit, die In-vitro-Verschlusszeiten mit dem PFA-100®, der Faktor-VIII-Aktivität, der vWF-Aktivitäten und der APTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) orientierend messen.

Zudem sollte die Thrombozytenzahl als Sicherheitsgröße bestimmt werden, wenn bei Patienten mit vWE eine

genaue Subtypenklassifizierung, z. B. über eine Multimeranalyse, noch nicht vorliegt. Eine DDAVP-Gabe kann bei vWE Typ 2B zu einer passageren Thrombopenie führen. Diese Patienten sollten dann zukünftig kein DDAVP mehr erhalten.

DDAVP vermag die endogen vorhandene Faktor-VIII-Aktivität (FVIII:c) und die vWF-Aktivität (vWF:Rco und vWF:Ag) um das 2,5- bis 6-fache zu steigern, die APTT zu verkürzen sowie die In-vivo-Blutungszeit, die In-vitro-Verschlusszeiten mit dem PFA-100® und Faktor-VIII-vWF- sowie Kollagen-vWF-Bindungsaktivitäten zu normalisieren (siehe Übersicht). In der Regel sind laboranalytische Kontrollen vor und ca. 60 min nach Applikation von DDAVP ausreichend. Bei Patienten mit vWE sollte beim ersten DDAVP-Stimulationstest auch noch 4 h nach DDAVP-Gabe eine laboranalytische Kontrolle erfolgen, da bei einigen Subtypen der vWE, z. B. Typ 2A oder 2M, bereits frühzeitig die vWF-Aktivitäten abklingen und damit eine reduzierte Wirkdauer vorliegen kann.

Messgrößen beim DDAVP-Monitoring und die zu erwartende Veränderung

- Plasmatische Messgrößen:
 - FVIII:c (Faktor-VIII-Aktivität) ↑↑
 - vWF:Rco (Ristocetin-Kofaktor) ↑↑
 - vWF:Ag (Von-Willebrand-Faktor-Antigen) ↑↑
 - APTT ↓
- thrombozytäre Messgrößen:
 - PFA-100: Epinephrin/Kollagen ↓↓
 - PFA-100: ADP/Kollagen ↓
 - In-vivo-Blutungszeit ↓
- Sicherheitsgrößen:
 - Thrombozytenzahl
 - Natriumspiegel im Serum (bei mehrfacher Anwendung)
- spezielle Messgrößen (bei Patienten mit vWE):
 - vWF:Kollagen BA (Von-Willebrand-Faktor:Kollagenbindende Aktivität) ↑
 - vWF:Faktor VIII BA (Von-Willebrand-Faktor:Faktor VIII bindende Aktivität) ↑
 - RIPA (ristocetininduzierte Thrombozytenaggregation) ↑

50.1.6 Nebenwirkungen

DDAVP hat wenige, zu meist nur leichte Nebenwirkungen (Balduino et al. 1999). Bei zu schneller Infusion kann es zu Kopfschmerzen, Flush und Blutdrucksenkung mit reflektorischem leichten Anstieg der Pulsfrequenz kommen. Wenn die Infusionsgeschwindigkeit verringert wird, werden diese Nebenwirkungen in der Regel schwächer. Wie bei anderen Peptiden sind in Einzelfällen Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Juckreiz, Exanthem, Fieber, Bronchospasmus, Anaphylaxie) möglich. Einige Patienten klagen über vorübergehende Magen-Darm-Beschwerden.

DDAVP darf aufgrund der in einigen Fällen beobachteten Blutdruckerhöhung nur mit Vorsicht bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Hypertonie angewendet werden. Bei der Anwendung von DDAVP wurden in seltenen Fällen thromboembolische Komplikationen (Throm-

bosen, akuter Hirn- oder Myokardinfarkt) bei Patienten mit erhöhter Thrombose neigung beobachtet. Nach ersten Berichten über 3 Myokardinfarkte bei Patienten, die mit DDAVP behandelt worden waren, wurde Ende der 1980-Jahre eine mögliche prothrombotische Wirkung in Betracht gezogen. Daraufhin wurde eine umfangreiche Studie 1989 mit dem Ergebnis durchgeführt, dass DDAVP das Thromboserisiko nicht signifikant erhöht (10 Thrombosefälle auf 430.000 Patienten, die mit DDAVP intravenös behandelt worden waren; Mannucci et al. 1994). Obwohl nicht feststeht, inwieweit ein kausaler Zusammenhang zwischen der Verabreichung von DDAVP und diesen Ereignissen bestand, wird empfohlen, DDAVP bei erhöhter Thrombose neigung nur mit Vorsicht einzusetzen (Carless et al. 2006; Franchini 2007).

Besonders nach übermäßiger Flüssigkeitsaufnahme kann es zu einer Wasserretention mit folgenden Begleit-

symptomen kommen: Gewichtszunahme, Hyponatriämie und in schweren Fällen Krämpfe, teilweise verbunden mit Bewusstseins Einschränkungen. In schweren Fällen kann eine Wasservergiftung (Serumosmolalität unter 285 mosm/kg, Plasmanatrium unter 135 mmol/l) mit Hirnödemen, Erregungszuständen, zentralen Krämpfen und Bewusstseins-trübung bis hin zum Koma auftreten. Dies gilt besonders für Kleinkinder bis zu einem Jahr oder älteren Patienten, abhängig von ihrem Allgemeinzustand. In Einzelfällen ist unter der Behandlung mit der intranasalen Lösung über ein Hirnödem berichtet worden. Da keine therapeutischen Erfahrungen vorliegen und da insbesondere bei nicht kontrollierter Flüssigkeitszufuhr und wiederholter Anwendung die Gefahr einer Wasserintoxikation besteht, darf Octostim®-Dosierspray bei Säuglingen und Kindern unter 4 Jahren nicht angewendet werden. Um eine Wasserintoxikation zu vermeiden, sollte auf eine ausgewogene Wasserbilanz geachtet werden. DDAVP darf bei habitueller Polydipsie und bei krankhaft vermehrter Flüssigkeitsaufnahme, z. B. psychogener Polydipsie oder Polydipsie bei Alkoholikern, nicht angewendet werden.

Die Wasserretention ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in der Regel ohne klinische Relevanz. DDAVP kann die Katecholaminwirkung beeinflussen. Im Falle einer Überdosierung sollte die Dosis reduziert bzw. die Häufigkeit der Verabreichung vermindert werden. Bei Hirnödemen ist eine sofortige Einweisung zur Intensivtherapie notwendig, Krämpfe im Kindesalter bedürfen ebenfalls Intensivmaßnahmen. Es ist kein spezifisches Antidot gegen DDAVP bekannt. Sollte eine beträchtliche Flüssigkeitsretention beunruhigen, kann mit einem Saluretikum wie Furosemid eine Diurese herbeigeführt werden.

Bisherige klinische Erfahrungen mit der intranasalen Anwendung von DDAVP in der Schwangerschaft und Stillzeit ergaben keine Hinweise auf nachteilige Wirkungen für Mutter und Kind. DDAVP wird bei Frauen nur in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. DDAVP kann die Wirkung des zur Wehenstimulation eingesetzten Oxytocins verstärken. Peripartal sollte die intravenöse DDAVP-Gabe erst unmittelbar vor der Geburt erfolgen. Eine Richtgröße stellt die Öffnung des Muttermunds dar (Primipara: 8–10 cm, Multipara: 6–8 cm).

! Bei älteren Patienten und Patienten mit fortgeschrittener Herzkrankheit und Niereninsuffizienz sollte DDAVP mit Vorsicht angewendet werden. Bei kleinen Kindern ist v. a. bei mehrmaliger Applikation Vorsicht geboten.

Literatur

- Balduini CL, Noris P, Belletti S, Spedini P, Gamba G (1999) In vitro and in vivo effects of desmopressin on platelet function. *Haematologica* 84: 891–896
- Burroughs AK, Matthews K, Qadiri M, Thomas N, Kernoff P, Tuddenham E, McIntyre N (1985) Desmopressin and bleeding time in patients with cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 291(6506): 1377–81
- Budde U, Schaefer G, Mueller N, Egli H, Dent J, Ruggeri Z, Zimmerman T (1984) Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome. *Blood* 64(5): 981–5
- Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, Sly K, Laupacis A, Fergusson D (2006) Desmopressin for minimising perioperative allogeneic blood transfusion (Review). *Cochrane Library*, Issue 3 1–40
- De La Fuente B et al. (1985) Response of patients with mild and moderate hemophilia A and von Willebrand disease to treatment with desmopressin. *Ann Int Med* 103: 6–14
- De Marco L, Girolami A, Zimmerman TS, Ruggeri ZM (1986) von Willebrand factor interaction with the glycoprotein IIb/IIIa complex. Its role in platelet function as demonstrated in patients with congenital afibrinogenemia. *J Clin Invest* 77(4): 1272–7
- Despotis GJ et al. (1999) Use of point-of-care test in identification of patients who can benefit from desmopressin during cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 354(9173): 106–10
- Emmeis JJ, van den Eijnden-Schrauwen Y, van den Hoogen CM, de Pries ter W, Westmuckett A, Lupu F (1997) An endothelial storage granule for tissue-type plasminogen activator. *J Cell Biol* 139: 245–56
- Franchini M (2007) The use of desmopressin as a hemostatic agent: A concise review. *Am J Hematol* 82: 822–825
- Franchini M, Giuseppe L, Veneri D (2006) Efficacy of desmopressin in preventing hemorrhagic complications in a patient with Marfan syndrome undergoing cardiac surgery *Blood Coagul Fibrinolysis* 17: 325–326
- Ibbotson SH, Grant PJ, Kerry R, Findlay VS, Prentice CR (1991) The influence of infusions of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in vivo on the anticoagulant effect of recombinant hirudin (CGP39393) in vitro. *Thromb Haemost* 65(1): 64–6
- Johnstone MT, Andrews T, Ware JA, Rudd MA, George D, Weinstein M, Loscalzo J (1990) Bleeding time prolongation with streptokinase and its reduction with 1-desamino-8-D-arginine vasopressin. *Circulation* 82(6): 2142–51
- Kanwar S, Woodman RC, Poon MC, Murohara T, Lefer AM, Davenpeck KL, Kubes P (1995) Desmopressin induces endothelial P-selectin expression and leukocyte rolling in postcapillary venules. *Blood* 86: 2760–2766
- Kauffmann JE, Iezzi M, Vischer UM (2003) Desmopressin (DDAVP) induces NO production in human endothelial cells via V₂ receptor- and cAMP-mediated signalling. *J Thromb Haemost* 1: 821–828
- Kesteven PJ, Holland LJ, Lawrie AS, Savidge GF (1984) Inhibitor to factor VIII in mild haemophilia. *Thromb Haemost* 52(1): 50–2
- Kobrinisky NL et al. (1984) Shortening of bleeding time by 1-desamino-8-D-arginine vasopressin in various bleeding disorders. *Lancet* 1: 1145–1148
- Koscielny J, Kiesewetter H, Tempelhoff GF (2006) Platelet Function Analyzer (PFA)-100® closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J Thromb Haemostasis* 4: 1426–27
- Koscielny J, Tempelhoff GF, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Sinha P, Salama A, Kiesewetter H, Latza R (2004) A Practical Concept for Pre-operative Management in Patients with Impaired Primary Hemostasis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 10: 155–166
- Koscielny J, Blaicher AM, Felfernig D, Latza R, Wenzel E, Kiesewetter H (1998) Consensus use of desmopressin and antifibrinolytics in three university clinics. *Anaesthesia* 53: 60–62

- Koscielny J, Radtke H, Ziemer S, Pindur G, Jung F, Kiesewetter H, Wenzel E (1995) Normalisierung der Thrombozytenfunktion durch Desmopressin. Präoperativer Einsatz bei durch Acetylsalicylsäure (ASS) und nichtsteroidale Analgetika induzierter Thrombozytopathie. *Anästh Intensivmed* 36: 205–210
- Lazarchick J, Conroy JM (1995) The effect of 6% hydroxyethyl starch and desmopressin infusion on von Willebrand factor: ristocetin cofactor activity. *Ann Clin Lab Sci* 25(4): 306–9
- Lethagen S, Nilsson IM (1992) DDAVP-induced enhancement of platelet retention: its dependence on platelet-von Willebrand factor and the platelet receptor GP IIb/IIIa. *Eur J Haematol* 42: 7–13
- Lethagen S et al. (1990) Effects of desmopressin acetate (DDAVP) and dextran on hemostatic and thromboprophylactic mechanisms. *Acta Chir Scand* 156: 597–602
- Mannucci PM (2004) Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 351(7): 683–94
- Mannucci PM, Carlsson S, Harris AS (1994) Desmopressin, surgery and thrombosis. *Thromb Haemost* 71: 154–155
- Mannucci PM (1988) Desmopressin: a nontransfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood* 72: 1449–1455
- Mannucci PM (1986) Desmopressin (DDAVP) for treatment of disorders of hemostasis. *Progr Hemost Thromb* 8: 19–45
- Mannucci PM et al. (1983) Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Eng J Med* 308: 8–12
- Mannucci PM et al. (1977) DDAVP: a new pharmacological approach to the management of hemophilia and von Willebrand disease. *Lancet* 1: 869–872
- Mannucci PM et al. (1976) Studies on the prolonged bleeding time in von Willebrand disease. *J Lab Clin Med* 88: 662–671
- Marti GE, Rick ME, Sidbury J, Gralnick HR (1986) DDAVP infusion in five patients with type Ia glycogen storage disease and associated correction of prolonged bleeding times. *Blood* 68(1): 180–4
- Pereira A, del Valle Onorato M, Sanz C (2003) DDAVP enhances the ability of blood monocytes to form rosettes with activated platelets by increasing the expression of P-selectin sialylated ligands on the monocyte surface. *Br J Haematol* 120: 814–20
- Pfueller SL, Howard MA, White JG, Menon C, Berry EW (1987) Shortening of bleeding time by 1-deamino-8-arginine vasopressin (DDAVP) in the absence of platelet von Willebrand factor in Gray platelet syndrome. *Thromb Haemost* 58(4): 1060–3
- Rodeghiero F (1989) Consistency of responses to repeated DDAVP infusions in patients with von Willebrand disease and hemophilia A. *Blood* 74: 1997–2000
- Sakariassen KS, Cattaneo M, Berg A, Ruggeri ZM, Mannucci PM, Sixma JJ (1995) DDAVP enhances platelet adherence and platelet microplates and enhanced procoagulant activity. *Thromb Res* 79: 163–174
- Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, et al. (1986) Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery: A double-blind randomized trial. *N Engl J Med* 314: 1402–1406
- Schulman S (1991) DDAVP – The multipotent drug in patients with coagulopathies. *Transfusion Med Rev* 2: 132–144
- Schulman S, Johnsson H (1991) Heparin, DDAVP and the bleeding time. *Thromb Haemost* 65: 242–244
- Sloand EM, Alyono D, Klein HG (1994) 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) increases platelet membrane expression of glycoprotein Ib in patients with disorders of platelet function and after cardiopulmonary bypass. *Am J Hematol* 46: 199–207
- Theiss W, Sauer E (1977) DDAVP: alternative to replacement treatment in mild haemophilia A and von Willebrand-Jurgens syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 102(48): 1769–72
- Von Blohn G, Kohler M, Hellstern P, Miyashita C, Wenzel E (1986) Comparative study of intranasal, subcutaneous and intravenous administration of desamino-D-arginine vasopressin (DDAVP). *Thromb Haemost* 55(1): 108–11
- Watson AJ, Keogh JA (1982) Effect of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin on the prolonged bleeding time in chronic renal failure. *Nephron* 32(1): 49–52

50.2 Antifibrinolytika

C. Jámbor, C. F. Weber

➤ Einleitung

Antifibrinolytika werden zur Prophylaxe und Therapie der Hyperfibrinolyse eingesetzt. Ihre Wirksamkeit ist in klinischen Studien belegt. Antifibrinolytika hemmen entweder direkt die Plasminwirkung oder die Plasmingenerierung. Die synthetischen Antifibrinolytika Tranexamsäure und ϵ -Aminokapronsäure hemmen die Plasminbildung und können oral, intravenös und lokal appliziert werden. Nachdem der direkte Plasmininhibitor Aprotinin vom Markt genommen wurde, sind sie die einzigen für den klinischen Einsatz verfügbaren Antifibrinolytika.

50.2.1 Substanzklasse und Präparate

Antifibrinolytika hemmen bestimmte Schritte der Fibrinolyse. Indirekt wirksame Substanzen hemmen Enzyme, die Plasminogen in Plasmin umwandeln, direkt wirksame Substanzen blockieren das Plasmin selbst. Seit dem Ruhen der Zulassung

von Aprotinin (Trasylol®) am 5.11.2007 steht in Deutschland aktuell nur eine Substanz zur Verfügung, die Tranexamsäure (Cyklokapron®, Ugurol®, Anvitoff®). ϵ -Aminokapronsäure (Amicar®) ist in Deutschland ebenfalls nicht auf dem Markt.

Die beiden Wirkstoffe, ϵ -Aminokapronsäure und Tranexamsäure (p-Aminomethylzyklohexancarbonsäure)

sind synthetische Analoga der Aminosäure Lysin. Beide Wirkstoffe sind von der chemischen Summenformel her identisch, wobei die Tranexamsäure die zyklische Form der ϵ -Aminokapronsäure darstellt. Aprotinin, ein basisches Polypeptid aus 58 Aminosäuren, ist ein aus Rinderlungen bzw. -pankreas extrahierter unspezifischer Serinproteaseinhibitor, der seine Wirkung durch die Bildung von reversiblen Enzyminhibitor-Komplexen (z. B. mit Trypsin, Chymotrypsin, Plasmin, Kallikrein) entfaltet. Aktuelle Studien über die Wirksamkeit eines rekombinant hergestellten Aprotinins sind vielversprechend (Veres et al. 2007), eine Zulassung liegt allerdings noch nicht vor.

Im Vergleich zu Aprotinin liegen für die Lysinanaloga deutlich weniger randomisierte Studien über deren antifibrinolytische bzw. blutsparende Effektivität vor. In einer neueren Metaanalyse wird beschrieben, dass Aprotinin im Vergleich zur Tranexamsäure und ϵ -Aminokapronsäure den Blutverlust bei kardiochirurgischen Eingriffen signifikant reduziert, ein Unterschied in dem Ausmaß der notwendigen Bluttransfusionen und der Rethorakotomieraten konnte jedoch nicht gezeigt werden (Brown et al. 2007).

50.2.2 Wirkmechanismus

Aprotinin

Aprotinin ist ein unspezifischer, kompetitiver Breitspektrum-Serinproteaseinhibitor und besitzt damit vielfältige Wirkungen. Es konnten neben antifibrinolytischen Eigenschaften auch antiinflammatorische, pro- und antikoagulatorische sowie thrombozytenschonende Effekte nachgewiesen werden.

Wirkungen

Aprotinin hemmt das Plasmin direkt durch reversible Komplexbildung. Dadurch wird die durch Plasmin vermittelte Spaltung des Fibrinmoleküls verhindert. Ein weiterer Effekt dieser Komplexbildung ist die Hemmung der durch Plasmin vermittelten Konversion von Prourokinase zu Urokinase. Aprotinin durchbricht auf diesem Weg eine aktive Fibrinolyse.

In hoher Dosierung entfaltet Aprotinin seinen antifibrinolytischen Effekt über weitere Mechanismen und besitzt auch eine antiinflammatorische Wirkung. Durch Komplexbildung mit Kallikrein verhindert Aprotinin die Bildung von Bradykinin und inhibiert damit die durch Bradykinin vermittelte Freisetzung von Gewebeplasminogenaktivator durch Endothelzellen (Khan et al. 1999). Eine weitere Folge der Komplexbildung mit Kallikrein ist eine Inhibierung der Freisetzung der fibrinolytisch hoch wirksamen neutrophilen Elastase (Wachtfogel et al. 1993). Die antiinflammatorische Wirkung des Aprotinins beruht auf der Hemmung von TNF- α , auf der verminderten Ausschüttung von IL-8,

der vermehrten Freisetzung von IL-10 sowie der Hemmung des Komplementsystems (Hill et al. 1996).

Die prokoagulatorische Wirkung des Aprotinins besteht in der Inhibition von aktiviertem Protein C und somit in der Verhinderung der Proteolyse und Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa. Des Weiteren hemmt Aprotinin die plasminvermittelte Aufspaltung des Von-Willebrand-Faktors (Paparella et al. 2004). Ein antikoagulatorischer Effekt ist die Inhibierung von Faktor XIIa und somit die Hemmung der Thrombinbildung über den intrinsischen Gerinnungsweg (Mojcik u. Levy 2001).

Dem Aprotinin wird auch ein thrombozytenschützender Effekt zugeschrieben. Das Medikament verhindert die Inaktivierung der GP-Ib-IX-Rezeptoren der Thrombozyten durch das Plasmin und vermindert ferner die Aktivierung der Thrombozyten durch das Thrombin (Cramer et al. 1991; Landis et al. 2001).

Pharmakokinetik

Nach intravenöser Applikation verteilt sich Aprotinin im Extrazellulärraum, was zu einem initialen Abfall der Plasmaaprotininkonzentration mit einer Halbwertszeit von 0,3–0,7 h führt. Weniger als 5% des Wirkstoffs werden unverändert renal ausgeschieden. Der Rest wird nach glomerulärer Filtration in den proximalen Tubuli aktiv reabsorbiert und dort in Phago lysosomen gespeichert, wo er durch lysosomale Enzyme abgebaut wird. Die Halbwertszeit der terminalen Eliminationsphase ist inkonstant und beträgt abhängig von der applizierten Dosis zwischen 150 min und 10 h.

Tranexamsäure und ϵ -Aminokapronsäure

Tranexamsäure und ϵ -Aminokapronsäure hemmen das Andocken von Plasminogen an das Fibrinmolekül und dadurch die Plasminbildung. Die antifibrinolytische Wirksamkeit der Tranexamsäure ist etwa 10-mal stärker als die der ϵ -Aminokapronsäure.

Wirkungen

Die Umwandlung der inaktiven Vorstufe Plasminogen in das fibrinolytisch wirksame Plasmin durch t-PA wird nach Bindung des t-PA-Plasminogenkomplexes über die Lysinbindungsstellen des Plasminogens an den Lysinresten der Fibrinmoleküle 1000-fach beschleunigt (■ Abb. 50.2a).

Somit wird die Plasminbildung direkt am Gerinnsel lokalisiert. Tranexamsäure und ϵ -Aminokapronsäure blockieren diese Lysinbindungsstellen am Plasminogen und verhindern damit dessen Konversion zu Plasmin und in der Folge die Spaltung des Fibrinmoleküls (■ Abb. 50.2b; Manucci 1998).

Ein weiterer Effekt der inhibierten Konversion von Plasminogen zu Plasmin ist eine Verhinderung der plasmininduzierten Spaltung der GP-Ib-IX-Rezeptoren der

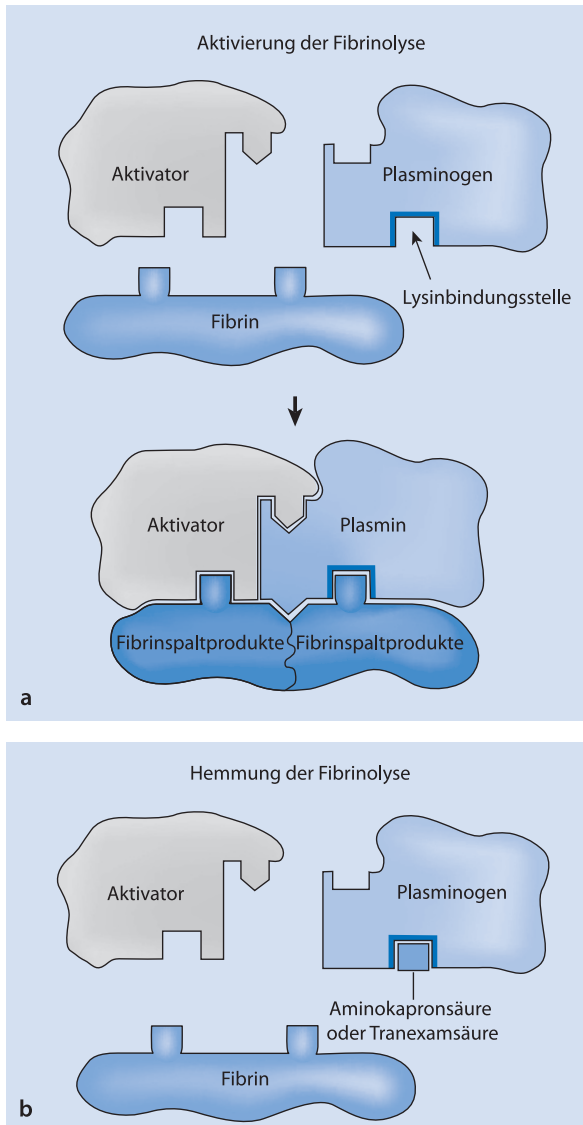


Abb. 50.2a,b. Fibrinolyse. **a** Aktivierung: Plasminogen bindet durch Lysinbindungsstellen an Lysinreste des Fibrinmoleküls. Dadurch wird seine Umwandlung zu Plasmin 1000-fach beschleunigt; **b** Hemmung: Tranexamsäure blockiert die Lysinbindungsstellen des Plasminogens und hemmt dadurch die Plasminbildung (aus Jambor, Görlinger 2007)

Thrombozyten (Quinton et al. 2004). Die protektive Wirkung der Lysinanaloga auf Thrombozyten ist im Vergleich zu Aprotinin geringer, weil hier hauptsächlich die fibrinogene Plasminbildung gehemmt wird.

Pharmakokinetik

Tranexamsäure kann oral und intravenös appliziert werden. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 30–50%. Bei einer Plasmaproteinbindung von 3% (ausschließlich an Plasmin gebunden) ist das Medikament zu 100% plazentagängig. Die Halbwertszeit beträgt 2,3 h.

! Tranexamsäure wird zu 95% renal ausgeschieden; eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz wird empfohlen.

ϵ -Aminokapronsäure wird zu 10% zu Adipinsäure verstoffwechselt und renal ausgeschieden; über 65% der ϵ -Aminokapronsäure werden unverändert renal eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt 2 h.

50.2.3 Dosierung und Applikation

Aprotinin

Aprotinin ist seit Ende 2007 nicht mehr als Antifibrinolytikum für den klinischen Einsatz zugelassen. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung der unterschiedlichen Dosierungsschemata des Aprotinins verzichtet.

Tranexamsäure

Es existieren keine eindeutigen Dosisempfehlungen für Tranexamsäure bei herzchirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation. Wegen der raschen renalen Elimination wird die kontinuierliche Applikation nach Bolusgabe der einmaligen Bolusgabe von 50–100 mg/kgKG vorgezogen (Dowd et al. 2002). Häufig verwendete Dosierungsschemata sind:

- 10–15 mg/kgKG über 30 min nach Narkoseeinleitung, 1 mg/kgKG in das Priming-Volumen der HLM und 6,5 mg/kgKG pro Stunde kontinuierlich über 10 h im Anschluss an die Bolusgabe
- 3-mal 2 g nach der Narkoseeinleitung, in das Primingvolumen der HLM, am Ende der Bypass-Phase
- 10 mg/kgKG über 30 min nach Narkoseeinleitung und 1 mg/kgKG pro Stunde während der Operation
- therapeutische intravenöse Gabe bei Blutung aufgrund einer Hyperfibrinolyse: 1–2 g i.v.
- orale Applikation bei der Therapie und Prophylaxe von Blutungen infolge gesteigerter lokaler Fibrinolyse (Prostatektomie, rezidivierende gastrointestinale Blutungen, Colitis ulcerosa, essenzielle oder IUP-induzierte Hypermenorrhoe, Epistaxis, Zahnextraktion bei Patienten mit Koagulopathien): 2- bis 3-mal täglich 1,0–1,5 g p.o.

ϵ -Aminokapronsäure

- 10 g (oder 150 mg/kgKG) als Bolus i.v., gefolgt von 2 g/h (oder 15 mg/kgKG/h) während des kardiopulmonalen Bypasses

Die Gabe eines Antifibrinolytikums muss in ein therapeutisches Gesamtkonzept der Therapie der Koagulopathie einbezogen werden.

! Im Rahmen der Hyperfibrinolyse kann es häufig zu einem starken Verbrauch des Fibrinogens bis hin zur vollständigen Defibrinierung des Patienten kommen. Dieser Fibrinogenmangel muss dann nach Durchbrechen der Hyperfibrinolyse entsprechend ausgeglichen werden.

50.2.4 Nebenwirkungen

Tranexamsäure und ϵ -Aminokapronsäure

Unter der Therapie mit Tranexamsäure und ϵ -Aminokapronsäure sind allergische Reaktionen beobachtet worden (Lucas-Polomeni et al. 2004), sowohl systemisch als auch in Form von Hautausschlägen. Insbesondere bei Patienten mit angeborener oder erworbener Thrombophilie kann Tranexamsäure zu vermehrten Thrombosen führen. Bei Blutungen im Harntrakt kann bei der Anwendung von Tranexamsäure eine Verstopfung der Harnleiter mit nachfolgendem Urinaufstau entstehen. Selten können Sehstörungen und gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe vorkommen.

Aprotinin

Das BfArM hat für das Aprotinin am 5.11.2007 mit sofortiger Wirkung das Ruhen der Zulassung angeordnet. In den viel diskutierten Studien von Mangano (2006) und Karkouti (2006) wurden bei Patienten, die im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen prophylaktisch mit Aprotinin behandelt wurden, im Vergleich zu Tranexamsäure oder ϵ -Aminokapronsäure eine erhöhte Inzidenz an Nierenversagen, kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen aufgezeigt.

Zunächst wurde im Oktober 2007 ein Stufenplanverfahren zur Neubewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses von Aprotinin durchgeführt. Eine Reanalyse der Studien durch das FDA konnte die negativen Effekte auf die Nierenfunktion bestätigen, wohingegen negative Auswirkungen auf zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse sowie auf die Krankenhaussterblichkeit nicht signifikant demonstriert werden konnten.

Die vorläufigen Ergebnisse der unabhängig von pharmazeutischen Unternehmen durchgeführten, vom kanadischen Gesundheitsministerium geförderten, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen BART-Studie führten letztlich zum Ruhen der Zulassung. In dieser Studie wurde Aprotinin gegen Tranexamsäure und ϵ -Aminokapronsäure hinsichtlich der Reduzierung von massiven Blutungen, dem Bedarf an Bluttransfusionen sowie der Inzidenz von Komplikationen an ca. 2.700 herzchirurgischen Hochrisikopatienten untersucht. Ende Oktober 2007 wurde die Studie vorzeitig beendet. Der primäre Endpunkt, eine Reduktion des absoluten Risikos für das Auftreten

massiver postoperativer Blutungen um 3% und für die Notwendigkeit von Bluttransfusionen um 10% bei der Behandlung mit Aprotinin gegenüber den Vergleichsgruppen wurde bei einer geplanten Zwischenauswertung bereits erreicht. Gleichzeitig war die 30-Tage-Sterblichkeitsrate der mit Aprotinin behandelten Patientengruppe (6%) im Vergleich zu Patienten, die mit Tranexamsäure (3,9%) oder mit Aminokapronsäure (4%) behandelt wurden, nicht signifikant erhöht. Diese Ergebnisse führten zu der vorzeitigen Beendigung der BART-Studie (Fergusson et al. 2008). In der Folge wurde Aprotinin die Zulassung als Antifibrinolytikum entzogen.

50.2.5 Indikationen

Es gibt eine ganze Reihe von Krankheitsbildern, bei denen mit der Entwicklung einer Hyperfibrinolyse gerechnet werden muss (siehe Übersicht). Über die genaue Inzidenz einer Hyperfibrinolyse bei diesen Krankheitsbildern liegen bisher keine genauen Daten vor.

Zur Hyperfibrinolyse prädisponierende Erkrankungen und Situationen

- Kardiochirurgie (Einsatz der extrakorporalen Zirkulation)
- Lebertransplantation (Xia u. Steadman 2005)
- Operationen an der Lunge, Pankreas und an den Nebennieren
- tumorassoziierte Hyperfibrinolyse (Ovarial-, Prostata-, Pankreaskarzinom, kolorektale Tumoren und Promyelozytenleukämie; Oudijk et al. 2000)
- Verbrauchskoagulopathie (DIC)
- Hypothermie und Hyperthermie
- medikamentös induzierte Hyperfibrinolyse (z. B. nach DDAVP), aktiviertes Protein C
- Polytrauma (Schoechl 2006)
- fulminantes Leberversagen (Colucci et al. 2003)
- Prostata- oder Blasenresektionen
- peripartale Blutungen (Uterus, Plazenta; Pfanner u. Kilgert 2006)
- vorhergehende »lokale« Lysetherapie
- Kreislaufstillstand und Reanimation
- erworbener α_2 -Antiplasmin-Mangel (bei Transfusion großer SD-Plasma-Mengen)

50.2.6 Operative Medizin

Prophylaxe

Kardiochirurgie

Beim Einsatz der extrakorporalen Zirkulation kommt es zu einer Aktivierung der Fibrinolyse durch verschiedene Mechanismen:

- Kontaktaktivierung durch den Fremdoberflächenkontakt,
- inflammatorische Reaktion auf die EKZ.

Zur prophylaktischen Anwendung von Antifibrinolytika ist die Datenlage insoweit eindeutig, als dass die Antifibrinolytika Aprotinin, Tranexamsäure und ϵ -Aminokapronsäure den Blutverlust, den Fremdblutbedarf und die Rethorakotomierate bei herzchirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) senken (Laupacis u. Fergusson 1997; Henry et al. 2001). Nachdem in Deutschland kein Alternativpräparat zu Tranexamsäure zur Verfügung steht, wird die antifibrinolytische Prophylaxe bei allen kardiologischen Eingriffen mit Tranexamsäure durchgeführt. Die verabreichte Dosis variiert stark, weil es keine evidenzbasierte Empfehlungen gibt. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte eine Dosisreduktion vorgenommen werden.

Lebertransplantation

Patienten zur Lebertransplantation haben eine sehr komplexe Pathologie, was Gerinnungsstörungen betrifft. Meistens weisen diese Patienten einen profibrinolytischen Status auf. Die Aktivität von t-PA ist aufgrund der reduzierten Klärfunktion des retikuloendothelialen Systems erhöht, die inhibitorische Aktivität erniedrigt, und es kommt während der Reperfusion zu einer massiven Freisetzung von t-PA. Diese Faktoren begünstigen die Entstehung einer Hyperfibrinolyse (Groenland u. Porte 2006). Aufgrund des häufigen Auftretens einer Hyperfibrinolyse – vorwiegend in der anhepatischen Phase der Lebertransplantation oder im Rahmen der Reperfusion des Transplantats – werden in vielen Transplantationszentren prophylaktisch Antifibrinolytika eingesetzt (Pietsch u. Schaffranietz 2006). Das scheint effektiv den Blutverlust und den Transfusionsbedarf zu senken (Chabbat et al. 1993).

Es gibt aber auch Patienten, die einen prothrombotischen Status aufweisen. Die Prophylaxe mit einem Antifibrinolytikum kann bei diesen Patienten zu thromboembolischen Komplikationen führen (Baubillier et al. 1994; Fitzsimons et al. 2001; Ramsay et al. 2004).

Schließlich haben verbesserte chirurgische Techniken, anästhesiologisches Management und Organprotektion zu einer drastischen Reduktion des Transfusionsbedarfs beigetragen. Vor diesem Hintergrund und im Zeitalter des POC- (Point-of-Care-) Gerinnungsmonitorings mit TEG

(Thrombelastographie) wird der Nutzen einer antifibrinolytischen Prophylaxe bei Lebertransplantationen unterschiedlich bewertet.

Am Universitätsklinikum Essen wird seit 1999 nur bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Hyperfibrinolyse (fulminantes Leberversagen oder stark eingeschränktes Gerinnungspotenzial) zu Beginn der Operation ein Fibrinolysehemmer appliziert (Görlinger et al. 2006). Nach den Erfahrungen mit 642 Lebertransplantationen zwischen 2000 und 2005 lag die Inzidenz einer intraoperativen Hyperfibrinolyse unter Monitoring mittels Thrombelastographie bei 60%. Davon war ein Drittel nach der Reperfusion des Transplantats selbstlimitierend. Die Therapie mit einem Antifibrinolytikum war nur bei zwei Dritteln, also bei 40% der Transplantationen, notwendig. Ein Beispiel für eine selbstlimitierende Hyperfibrinolyse zeigt ■ Abb. 50.3.

Orthopädie

Es konnte in einer Metaanalyse von 43 Studien gezeigt werden, dass durch die Anwendung von Tranexamsäure oder Aprotinin der Fremdblutbedarf bei großen orthopädischen Operationen reduziert werden kann (Zufferey et al. 2006). Eine generelle Empfehlung für den Einsatz von Antifibrinolytika bei diesen Operationen kann jedoch in Anbetracht des Risikoprofils der Medikamente nicht ausgesprochen werden.

Therapeutische Applikation

Operationen an t-PA-reichen Organen

Bei Operationen an t-PA-reichen Organen (Lunge, Pankreas, Nebenniere, Uterus, Prostata, Blase, Gehirn) kann durch die Traumatisierung des Gewebes mit hoher fibrinolytischer Aktivität eine lokale Aktivierung der Fibrinolyse zu massiven lokalen Blutungen führen. Die Entwicklung einer systemischen Hyperfibrinolyse rechtfertigt den Einsatz eines Fibrinolysehemmers (■ Abb. 50.4).

Peripartale Blutung

Die Hyperfibrinolyse spielt bei lebensbedrohlichen peripartalen Blutungen eine besondere Rolle.

Cave

Post partum wird die t-PA-Synthese gesteigert, zudem kommt es zu einer Abnahme des α_2 -Antiplasmin-Spiegels. Daraus resultiert eine gesteigerte Plasminbildung und -aktivität, die durch eine Zunahme der Fibrinolyse große Gefahren in sich birgt.

Eine überschießende Aktivierung des Fibrinolysesystems, z. B. im Rahmen von Geburtsverletzungen, Uterusatonie, Fruchtwasserembolie oder eines HELLP-Syndroms, kann zu einer fulminant verlaufenden Hyperfibrinolyse mit massiven Blutungskomplikationen führen (Pfanter u. Kilgert 2006).

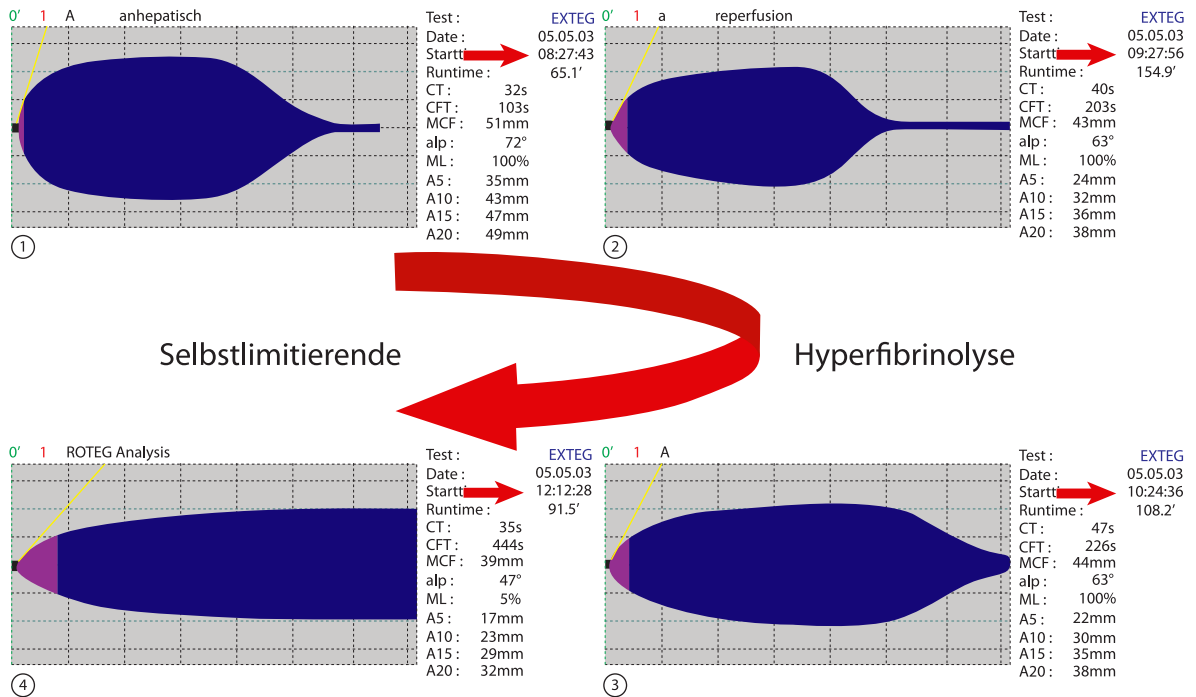


Abb. 50.3. Selbstlimitierende Hyperfibrinolyse bei einer Lebertransplantation im ROTEM (Pentapharm, München). Am Ende der anhepatischen Phase wird das Gerinnsel nach 40 min instabil und löst sich auf. Ohne diffuse Blutungsneigung wurde keine Therapie durchgeführt. In der Reperfusion ist die Hyperfibrinolyse unverändert und zu Operationsende beginnt die Lyse deutlich später. 2 h danach ist sie nicht mehr nachweisbar. Die Hyperfibrinolyse hat sich ohne Therapie selbst limitiert. *Violetter Bereich <20 mm; blauer Bereich >20 mm.* Reihenfolge: 1, 2, 3, 4 (aus Jambor, Görlinger 2007)

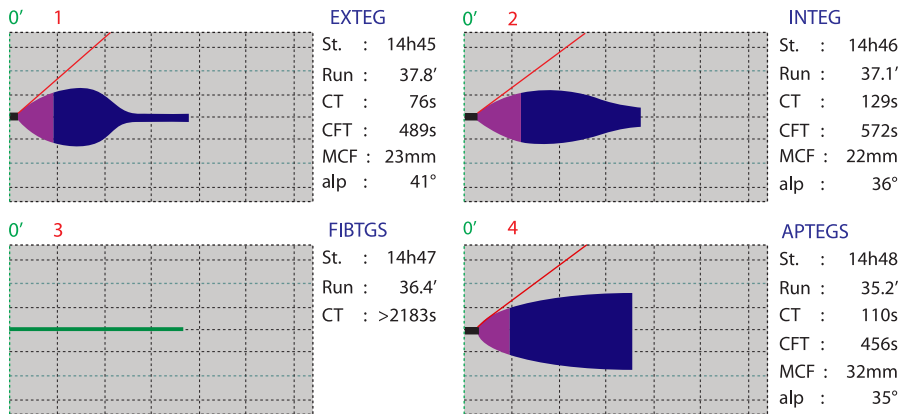


Abb. 50.4. ROTEM eines Patienten mit komplexer intraoperativer Hämostasestörung und massiver diffuser Blutung während eines urologischen Eingriffs. Im EXTEM und INTEM löst sich das Gerinnsel innerhalb von 20–30 min auf. Diese fulminante Hyperfibrinolyse wird im APTEM beseitigt. Die Gabe eines Antifibrinolytikums stellt die kausale Therapie dar (aus Jambor, Görlinger 2007)

Polytrauma

Hyperfibrinolyse sind bei schweren Polytraumata wahrscheinlich häufiger, als in der Literatur beschrieben. Schöchling fand in der retrospektiven Analyse von über 200 polytraumatisierten Patienten, dass die Inzidenz einer Hyperfibrinolyse bei Polytraumata mit einem ISS-Score über 25 bei knapp 15% liegt (Schoebl 2006). Das Auftreten einer Hyperfibri-

nolyse kann bei Schwerstverletzten nicht sicher vorhergesagt werden. Am häufigsten ist eine Hyperfibrinolyse bei Patienten mit Thoraxtrauma, stumpfem Bauchtrauma, Becken- und Schädel-Hirn-Trauma. Die Letalität dieser Patienten innerhalb der ersten 48 h ist mit ca. 80% sehr hoch.

Dies wirft die Frage auf, ob die prophylaktische Gabe eines Antifibrinolytikums die Sterblichkeit von schwer po-

lytraumatisierten Patienten mit massiver Blutung beeinflussen kann. Die Antwort auf diese Frage liefern uns hoffentlich bald die Ergebnisse der weltweit angelegten CRASH2-Studie. Hier wird etwa 20.000 erwachsenen Traumatopatienten mit schwerer Blutung randomisiert entweder Tranexamsäure oder Placebo appliziert und untersucht, ob die Intervention einen Einfluss auf den Blutverlust und die Sterblichkeit hat.

! Ein neuerer Therapiealgorithmus zur Gerinnungstherapie des blutenden polytraumatisierten Patienten mit einem ISS-Score >25 empfiehlt die prophylaktische Gabe eines Fibrinolysehemmers bei einer $MCF_{\text{EXTEM}} < 35 \text{ mm}$ oder $CT_{\text{EXTEM}} > 80 \text{ s}$ im ROTEM ($MCF = \text{»maximal clot firmness«}$, $CT = \text{»clotting time«}$; Görlinger et al. 2006).

50.2.7 Nicht operative Medizin

Primäre Menorrhagie

Tranexamsäure reduziert den Blutverlust bei exzessiver Menstruationsblutung um ca. 40–50% (Bonnar u. Sheppard 1996). Eine orale Therapie sollte nur dann durchgeführt werden, wenn organische Ursachen der Menorrhagie ausgeschlossen wurden und wenn effektivere, kombinierte Östrogen-Progesteron-Präparate kontraindiziert sind.

Obere Gastrointestinalblutung

Eine Metaanalyse an fast 1.300 Patienten mit Gastrointestinalblutungen aufgrund peptischer Ulzera oder Mukoserosionen konnte die Wirksamkeit von Tranexamsäure nachweisen: Nachblutungen wurden um 20–30%, chirurgische Interventionen um 30–40% und die Sterblichkeit um 40% reduziert (Henry u. O'Connell 1989). Trotzdem ist die Behandlung mit Tranexamsäure bei oberen Gastrointestinalblutungen aufgrund der hervorragenden Wirksamkeit der endoskopischen Interventionen nicht sehr verbreitet.

Zahnfleischblutung bei Patienten mit vorbestehender Gerinnungsstörung

Blutungen im Rahmen von Zahnextraktionen bei Hämophiliepatienten können erfolgreich mit Tranexamsäure oder ϵ -Aminokapronsäure reduziert werden. Auch der Bedarf an Gerinnungsfaktorenkonzentraten wurde in 2 kleineren Studien gesenkt (Walsh et al. 1971; Forbes et al. 1972).

Thrombozytopenieassoziierte Blutung

Mukosablutungen bei thrombopenischen Patienten konnten in 2 unkontrollierten Studien an 30 Patienten mit ϵ -Aminokapronsäure erfolgreich gestoppt werden (Bartholomew et al. 1989).

50.2.8 Monitoring

Klassische Laborparameter – wie z. B. die D-Dimere – haben nur eine geringe Korrelation zum Auftreten und Ausmaß einer Hyperfibrinolyse. Sie sind daher als Fibrinolysemarker im Rahmen einer akuten Blutung ungeeignet (Lang u. Depka 2006). Eine Erweiterung der Hyperfibrinolyse-diagnostik stellt die Thrombelastographie (TEG) dar. Generell spricht man von einer Hyperfibrinolyse, wenn die MCF_{EXTEM} (maximal clot firmness, maximale Gerinnselfestigkeit im EXTEM) innerhalb von 60 min um mehr als 15% abnimmt. Eine weitere Differenzierung der Hyperfibrinolyse im ROTEM erfolgt nach dem Zeitpunkt des Beginns und dem Ausmaß der Hyperfibrinolyse (► Kap. 66).

Literatur

- Bartholomew JR, Salgia R, Bell WR (1989) Control of bleeding in patients with immune and nonimmune thrombocytopenia with aminocaproic acid. *Arch Intern Med* 149(9): 1959–61
- Baubillier E, Cherqui D, Dominique C, Khalil M, Bonnet F, Fagniez PL, Duvaldestin P (1994) A fatal thrombotic complication during liver transplantation after aprotinin administration. *Transplantation* 57(11): 1664–6
- Beierlein W, Scheule AM, Dietrich W, Ziemer G (2005) Forty years of clinical aprotinin use: a review of 124 hypersensitivity reactions. *Ann Thorac Surg* 79(2): 741–8
- Bonnar J, Sheppard BL (1996) Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ* 313(7057): 579–82
- Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT (2007) Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation* 115(22): 2801–13
- Chabbat J, Porte P, Tellier M, Steinbuch M (1993) Aprotinin is a competitive inhibitor of the factor VIIa-tissue factor complex. *Thromb Res* 71(3): 205–15
- Colucci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, Morelli A, Semeraro N, Gresele P (2003) Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology* 38(1): 230–7
- Cramer EM, Lu H, Caen JP, Soria C, Berndt MC, Tenza D (1991) Differential redistribution of platelet glycoproteins Ib and IIb/IIIa after plasmin stimulation. *Blood* 77(4): 694–9
- Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Carroll JA, Lin Y, James RL, Butterworth J (2002) Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 97(2): 390–9
- Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD et al. (2008) A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 358: 2319–31
- Fitzsimons MG, Peterfreund RA, Raines DE (2001) Aprotinin administration and pulmonary thromboembolism during orthotopic liver transplantation: report of two cases. *Anesth Analg* 92(6): 1418–21
- Forbes CD, Barr RD, Reid G, Thomson C, Prentice CR, McNicol GP, Douglas AS (1972) Tranexamic acid in control of haemorrhage after dental extraction in haemophilia and Christmas disease. *Br Med J* 2(5809): 311–3
- Görlinger K (2006) Gerinnungsmanagement bei Lebertransplantationen. *Hämostasieologie* 26(3 Suppl 1): S64–76
- Görlinger K, Vorweg M, Hanke A, Monaca E, Wappler F, Peters J (2006) Gerinnungsmanagement beim Polytrauma auf der Grundlage eines ROTEM-basierten Algorithmus. *Intensivmed* 43 (Suppl1): 87

- Groenland TH, Porte RJ (2006) Antifibrinolytics in liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin* 44(3): 83–97
- Hellstern P (2004) Solvent/detergent-treated plasma: composition, efficacy, and safety. *Curr Opin Hematol* 11(5): 346–50
- Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, Sly K, Laupacis A, Fergusson D (2001) Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD001886
- Henry DA, O'Connell DL (1989) Effects of fibrinolytic inhibitors on mortality from upper gastrointestinal haemorrhage. *BMJ* 298(6681): 1142–6
- Hill GE, Pohorecki R, Alonso A, Rennard SI, Robbins RA (1996) Aprotinin reduces interleukin-8 production and lung neutrophil accumulation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 83(4): 696–700
- Jambor C, Görlinger K (2007) Einsatz von Antifibrinolytika bei Massivtransfusionen. *A&I* 48: 167–173
- Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA, Ghannam M, Hamdy A, Wijeyesundera DN, Fedorko L, Yau TM (2006) A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion* 46(3): 327–38
- Khan MM, Gikakis N, Miyamoto S, Rao AK, Cooper SL, Edmunds LH Jr, Colman RW (1999) Aprotinin inhibits thrombin formation and monocyte tissue factor in simulated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 68(2): 473–8
- Landis RC, Haskard DO, Taylor KM (2001) New antiinflammatory and platelet-preserving effects of aprotinin. *Ann Thorac Surg* 72(5): S1808–13
- Lang T, von Depka M (2006) Possibilities and limitations of thrombelastometry/-graphy. *Hamostaseologie* 26(3 Suppl 1): S20–9
- Laupacis A, Fergusson D (1997) Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg* 85(6): 1258–67
- Lucas-Polomeni MM, Delaval Y, Menestret P, Delaval P, Ecoffey C (2004) A case of anaphylactic shock with tranexamique acid (Exacyl). *Ann Fr Anesth Reanim* 23(6): 607–9
- Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A et al. (2007) Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. *Jama* 297(5): 471–9
- Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C (2006) The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 354(4): 353–65
- Mannucci PM (1998) Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 339(4): 245–53
- Mojcik CF, Levy JH (2001) Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 71(2): 745–54
- Oudijk EJ, Nieuwenhuis HK, Bos R, Fijnheer R (2000) Elastase mediated fibrinolysis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Haemost* 83(6): 906–8
- Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR (2004) Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med* 30(10): 1873–81
- Pfanner G, Kilgert K (2006) Haemorrhagic complications in obstetrics. *Hamostaseologie* 26(3 Suppl 1): S56–63
- Pietsch UC, Schaffranietz L (2006) Anaesthesiologische management in orthotopic liver transplantation – results of a survey. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 41(1): 21–6
- Quinton TM, Kim S, Derian CK, Jin J, Kunapuli SP (2004) Plasmin-mediated activation of platelets occurs by cleavage of protease-activated receptor 4. *J Biol Chem* 279(18): 18434–9
- Ramsay MA, Randall HB, Burton EC (2004) Intravascular thrombosis and thromboembolism during liver transplantation: antifibrinolytic therapy implicated? *Liver Transpl* 10(2): 310–4
- Schoecl H (2006) Coagulation management in major trauma. *Hamostaseologie* 26(3 Suppl 1): S52–5
- Veres G, Radovits T, Schultz H, Lin LN, Hutter J, Weigang E, Szabolcs Z, Szabo G (2007) Effect of recombinant aprotinin on postoperative blood loss and coronary vascular function in a canine model of cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 32(2): 340–5
- Wachtfogel YT, Kucich U, Hack CE, Glusko P, Niewiarowski S, Colman RW, Edmunds LH Jr (1993) Aprotinin inhibits the contact, neutrophil, and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106(1): 1–9 discussion 9–10
- Walsh PN, Rizza CR, Matthews JMet al. (1971) Epsilon-Aminocaproic acid therapy for dental extractions in haemophilia and Christmas disease: a double blind controlled trial. *Br J Haematol* 20(5): 463–75
- Xia VW, Steadman RH (2005) Antifibrinolytics in orthotopic liver transplantation: current status and controversies. *Liver Transpl* 11(1): 10–8
- Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, Samama CM, Mollieux S (2006) Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology* 105(5): 1034–46

50.3 Plasma

P. Hellstern

➤ Einleitung

Frischplasma ist ein Blutprodukt, das alle Gerinnungsfaktoren in physiologischer Konzentration enthält. Zur therapeutischen Anwendung steht gefrorenes Frischplasma, lyophilisiertes Humanplasma und virusinaktiviertes Poolplasma zur Verfügung. Gesicherte Indikationen sind die Behandlung der TTP (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura), komplexe Gerinnungsstörungen, die Prophylaxe und Therapie der Verlustkoagulopathie und ein Mangel an Gerinnungsfaktoren, für die kein Konzentrat zur Verfügung steht. Frischplasma enthält AB-Isoagglutinine und wird daher AB0-kompatibel transfundiert.

50.3.1 Präparate

Vier zugelassene Präparate stehen in Deutschland zur Verfügung.

Gefrorenes Frischplasma. GFP wird aus Vollblutspenden mittels Plasmapherese oder durch Multikomponentenspende gewonnen, leukozytendepletiert und spätestens 24 h nach der Spende eingefroren. Zur Minimierung des Risikos der Übertragung von HIV (»human deficiency virus«), Hepatitis B und C (HBV und HCV) darf GFP nach mindestens 4 Monaten Quarantänelagerung nur dann therapeutisch eingesetzt werden, wenn die Zweituntersuchung des Spenders auf die Marker dieser Viren die Freigabebedingungen erfüllt. GFP enthält alle Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren der Hämostase in einer durchschnittlichen Aktivität von 100 E/dl bzw. 100%, bei starken Schwankungen entsprechend der interindividuellen Variabilität. Mittels Plasmapherese hergestelltes GFP enthält gegenüber GFP aus Vollblut höhere Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX und XI (Runkel et al. 2005). GFP kann geringe Mengen an Leukozyten und Thrombozyten enthalten.

Lyophilisiertes Humanplasma. LHP oder LyoPlas N[®] sind wie GFP ein Einzelspenderplasma, das nach Entfernung von Zellen und Zellfragmenten mittels Filtration und nach Quarantänelagerung lyophilisiert, bei Raumtemperatur gelagert und kurz vor Gebrauch gelöst wird. Für LHP liegen bislang keine publizierten Daten vor.

Solvent-Detergent-(SD-)behandeltes Plasma. SDP oder Octaplas[®] wird durch Mischen (Poolen) von 500–1.600 Einzelspenderplasmen hergestellt. Die Behandlung mit dem Lösungsmittel (Solvent) Tri-n-butylphosphat (TNBP) und dem Detergens Triton-X 100 eliminiert lipidumhüllte Viren vollständig, zu denen auch HIV, HBV und HCV gehören. Das Risiko der Übertragung der nicht lipidum-

hüllten Viren HAV (Hepatitis A) und Parvovirus B19 wird durch Testung der Einzelspenderplasmen mittels Nukleinsäureamplifikationstechnik (NAT) und Virusneutralisation durch die im Plasmapool vorhandenen Antikörper minimiert. Das Poolen erhöht das sehr geringe Restrisiko der Übertragung der neuen Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit gegenüber Plasmen aus Einzelspenden.

SDP ist durch die Ultrafiltration völlig frei von Zellen und Zellfragmenten (Hellstern 2004). Herstellungsbedingt enthält SDP um durchschnittlich ca. 10% niedrigere Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren als GFP. Die Aktivitäten von Plasmininhibitor (α_2 -Antiplasmin) und Protein S liegen mit ca. 25% bzw. 60% noch niedriger (Hellstern et al. 1992). Mindestens 11 klinische Studien, die alle Indikationen für Plasma erfassten, zeigten jedoch keine Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit zwischen GFP und SDP (Hellstern u. Haubelt 2002; Chekrizova u. Murphy 2006; Santagostino et al. 2006).

SDP enthält wie GFP normale Aktivitäten der zur Behandlung der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) wichtigen Von-Willebrand-Faktor-Cleaving-Protease (ADAMTS13; Yarranton et al. 2004). Das Poolen mehrerer Hundert Einzelspenderplasmen bewirkt die Nivellierung interindividueller Schwankungen von Plasmaproteinspiegeln und eine Verdünnung ggf. vorliegender hochtitriger Antikörper in Einzelspenderplasmen, z. B. gegen Leukozyten.

Methylenblau-Licht-behandeltes Plasma. MLP ist ein leukozytendepletiertes Einzelspenderplasma, das mit Methylenblau versetzt und mit Rotlicht mit einer Wellenlänge von 590 nm bestrahlt wird. Anschließend wird Methylenblau mithilfe eines Spezialfilters entfernt und das Plasma eingefroren. Das Methylenblau-Licht-Verfahren inaktiviert klinisch relevante Viren vollständig, sofern sie nicht in sehr hoher Konzentration vorliegen, wie dies z. B. bei Parvovirus B19 der Fall sein kann (Pereira 2004).

In MLP unterliegen wie in GFP die Plasmaproteinspiegel den natürlichen interindividuellen Schwankungen. Die durch Methylenblau und Licht ausgelöste Fotooxidation bewirkt eine Minderung des gerinnbaren Fibrinogens und der FVIII-Aktivität um 20–35% (Williamson et al. 2003). Die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren V, IX und XI können ebenfalls um mehr als 10% abfallen. Wegen fehlender kontrollierter Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von MLP ist die klinische Bedeutung der Veränderungen von Plasmaproteinen durch die Fotooxidation unbekannt (Williamson et al. 2003).

MLP war in 2 Studien zum Plasmaaustausch bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura weniger wirksam als GFP (de la Rubia et al. 2001; Alvarez-Larrán et al. 2004), obwohl MLP normale Spiegel der vWF:CP enthält (Furlan et al. 1999). Nach Umstellung von GFP auf MLP erhöhte sich der Bedarf an Plasma an einem großen spanischen Klinikum um 50% (Atance et al. 2001).

Derzeit werden 2 weitere Plasmapräparate klinisch geprüft: Uniplas[®] wird durch Mischen von SDP der Blutgruppen A, B und AB im Verhältnis 70:20:10 hergestellt. Hierdurch werden die Isoagglutinine durch lösliche A- und B-Substanz weitgehend neutralisiert, sodass Uniplas[®] ohne Berücksichtigung der AB0-Blutgruppe des Empfängers und ohne Gefahr hämolytischer Transfusionsreaktionen verabreicht werden kann (Solheim 2006).

AUVP, ein mit Amotosalen (S-59) und langwelligem ultraviolettem Licht (UV-A) behandeltes Plasma, ist hinsichtlich seiner Zusammensetzung und Sicherheit ähnlich zu beurteilen wie MLP (Singh et al. 2006). In einer kleinen randomisierten, kontrollierten Studie an Patienten mit TTP waren AUVP und GFP gleichermaßen effektiv (Mintz et al. 2006).

50.3.2 Indikationen

Prinzipiell ist eine Therapie mit Plasma indiziert, wenn:

- die Plasmaaktivitäten der Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren der Hämostase bei komplexen Koagulopathien wegen manifester oder drohender schwerer Blutungen angehoben oder zumindest aufrechterhalten werden müssen,
- Plasmaaktivitäten von Gerinnungsfaktoren angehoben werden müssen, für deren Substitution noch keine zugelassenen Konzentrate zur Verfügung stehen. Dies betrifft einen Mangel an FV, FXI oder ADAMTS13.

Die Behandlung anderer Koagulopathien erfolgt grundsätzlich mit Gerinnungsfaktorkonzentraten, z. B. Hämphilie A mit FVIII-Konzentraten. Die notfallmäßige Aufhebung des Effekts oraler Antikoagulanzen sollte mit rascher und besser wirksamen Prothrombinkomplexkon-

zentraten (PPSB) erfolgen (Aquilar et al. 2007). PPSB-Konzentrate können Plasma zur Behandlung komplexer Koagulopathien jedoch nicht ersetzen, da sie folgende Gerinnungsfaktoren nicht enthalten: Fibrinogen, FV, FVIII, VWF, FXI und FXIII.

Die Behandlung einer Koagulopathie mit Plasma ist aus folgenden Gründen wenig effizient:

- Einige Gerinnungsfaktoren haben eine kurze biologische Halbwertszeit (FV: 12–15 h; FVII: 3–6 h). Der Substitutionseffekt hält nicht lange an, sodass kurze Transfusionsintervalle von 4–12 h erforderlich sind, um hämostatisch wirksame Plasmaspiegel zu erreichen oder aufrechtzuerhalten.
- Patienten mit erworbenen Koagulopathien haben häufig eine Umsatzsteigerung von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren der Hämostase durch Verbrauch, Verlust und Verdünnung, mit der Folge einer zeitlich verkürzten und verminderten Wirksamkeit von Plasma gegenüber Patienten im Steady State.
- Die signifikante Anhebung der Plasmaspiegel von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren der Hämostase erfordert die Transfusion großer Plasmamengen. Die erforderliche Dosis kann wegen der Gefahr einer Volumenüberladung häufig nicht verabreicht werden. In einigen Fällen, wie z. B. bei der Behandlung der TTP, kann der Plasmaaustausch ein Ausweg aus diesem therapeutischen Dilemma sein.

Die folgenden Empfehlungen zur Anwendung von Plasma werden nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin bewertet, die in den Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten entwickelt und bereits an anderer Stelle publiziert wurden (Greinacher et al. 2007):

- Grad-1-Empfehlungen: Der Nutzen für die Patienten ist eindeutig oder klar.
- Grad-2-Empfehlungen: Der Nutzen für die Patienten fehlt oder ist unklar.

Die Stärke einer Empfehlung beruht weiterhin auf folgenden Evidenzgraden:

- A: basierend auf methodisch einwandfreien randomisierten, kontrollierten Studien, bei Grad-2-Empfehlungen mit unterschiedlicher Datenlage;
- B: basierend auf methodisch angreifbaren randomisierten, kontrollierten Studien;
- C+: basierend auf nicht randomisierten, kontrollierten Studien, jedoch eindeutige Datenlage;
- C: Beobachtungen, Expertenmeinungen.

Verdünnungs- und Verlustkoagulopathie bei schwerem akutem Blutverlust und Massivtransfusion

Kohortenstudien an Patienten, die wegen akutem Blutverlust massiv mit Volumenersatzmitteln und heute ausschließlich verwendeten plasmaarmen Erythrozytenkonzentraten (EK) transfundiert wurden, zeigten häufig bereits bei einem Volumenverlust, der das zirkulierende Blutvolumen überschritt, einen als kritisch angesehenen Abfall des Fibrinogenspiegels unter 1 g/l oder des Quick-Werts unter 50% (Murray et al. 1988; Faringer et al. 1993; Murray et al. 1995; Hiippala et al. 1995). Unterhalb dieser Grenzwerte sind mikrovaskuläre Blutungen zu erwarten.

In 2 retrospektiven Studien an massiv transfundierten Patienten mit schwerem Trauma bzw. mit rupturiertem Aortenaneurysma verbesserte die frühzeitige Verabreichung von Plasma in einer Dosierung von einer Einheit pro Einheit transfundiertem Erythrozytenkonzentrat das Überleben signifikant (Borgman et al. 2007; Johansson et al. 2007). Kontrollierte prospektive Studien zur Ermittlung wirksamer Strategien zur Transfusion von Plasma fehlen.

Plasma sollte bei akutem Blutverlust transfundiert werden, wenn folgende Bedingungen vorliegen:

- Anhaltender starker Blutverlust über 100 ml/min nach Transfusion von mindestens 4–6 EK, insbesondere, wenn Quick-Wert, APTT und Fibrinogen nicht rechtzeitig verfügbar sind.
- Quick-Wert <50% oder APTT um mehr als das 1,5-fache des mittleren Referenzbereiches verlängert und/oder Fibrinogen <1 g/l (Clauss-Methode). Hierbei sind Unterschiede in der Sensitivität verschiedener Reagenzien gegenüber Mangelzuständen an Gerinnungsfaktoren und Störeinflüsse zu berücksichtigen, z. B. durch Heparin (APTT) oder Volumenersatzmittel (APTT, Fibrinogen); auch die Referenzbereiche verschiedener APTT-Reagenzien sind unterschiedlich.
- Die schnelle Plasmatransfusion von 15–20 ml/kgKG mit einer Geschwindigkeit von 30–50 ml/min ist der schematischen Gabe von einer Einheit Plasma auf 1–3 Einheiten EK vorzuziehen (Hiippala 1998).

! Ziel der Behandlung ist das Sistieren bzw. die Verhütung von mikrovaskulären Blutungen, die durch die komplexe Koagulopathie verursacht oder mitverursacht werden.

In der Herzchirurgie ist die prophylaktische postoperative Gabe von Plasma zur Minderung des postoperativen Blutverlusts nicht indiziert (Casbard et al. 2004).

Bei Patienten mit schwerem akutem Blutverlust und manifesten oder drohenden mikrovaskulären Blutungen, die durch eine Koagulopathie mit Quick-Werten <50% oder einer um mehr als das 1,5-fache des mittleren Referenzbereiches verlängerten APTT und/oder Fibrinogen-

spiegel <1 g/l mitverursacht werden, sollte Plasma in einer Dosierung von 15–20 ml/kgKG rasch transfundiert werden. Wiederholte Plasmatransfusionen sind häufig notwendig (Evidenzgrad 1C).

Bei Patienten mit kardiopulmonalen Bypass-Operationen ohne mikrovaskuläre Blutungen und ohne Vorliegen einer diese mitverursachenden Koagulopathie soll Plasma nicht prophylaktisch postoperativ transfundiert werden (Evidenzgrad 1A).

Lebererkrankungen

Schwere fortgeschrittene Lebererkrankungen gehen mit komplexen Hämostasestörungen einher, die neben einer Koagulopathie infolge von Mindersynthese und Umsatzsteigerung von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren auch Thrombozytopenien, Thrombozytopathien und Störungen der Fibrinolyse umfassen (Kujovich 2005). Als Maß für die Schwere der Koagulopathie wird der Quick-Wert herangezogen. Bei Lebererkrankungen sind nur die Angaben in % der Norm von Reagenz zu Reagenz vergleichbar und sollten Angaben in Sekunden oder INR vorgezogen werden (Robert u. Chazoullieres 1996; Kovacs 2002).

Da nicht nur die Gerinnungsfaktoren, sondern auch die Inhibitoren der Hämostase vermindert zirkulieren, ist die Blutungsneigung häufig geringer ausgeprägt, als es die Verminderung des Quick-Werts vermuten lässt (Tripodi et al. 2005; Matsushita u. Saito 2006). Dennoch lässt sich aus mehreren Beobachtungen ein Zusammenhang zwischen dem laboranalytisch festgestellten Ausmaß einer Koagulopathie und der Blutungsneigung ableiten (Reverter 2006).

Für alle klinischen Situationen bei Patienten mit Lebererkrankungen gilt: Der Schwellenwert des Quick-Werts oder anderer Hämostaseparameter, bei denen eine therapeutische Intervention mit Plasma Blutungskomplikationen signifikant reduziert, ist nicht bekannt.

Cave

Da bei Patienten mit Hepatopathien das intravaskuläre Blutvolumen zumeist hormonell hochgestellt ist, ist die Gefahr der Hypervolämie bei Transfusion hoher Plasmodosen höher als bei anderen Krankheitsbildern.

Eine Lebertransplantation ist keine zwingende Indikation für Plasma. Der Bedarf an Blutprodukten einschließlich Plasma hängt in erster Linie von der Operationstechnik und der Operationsdauer ab. Einige Zentren benötigen im Rahmen von Lebertransplantationen niemals Plasma (Dupont et al. 1996; Ozier et al. 2003).

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, die sich einer Cholezystektomie, einer laparoskopischen Cholezystektomie, einer Leberteilresektion oder anderen mitt-

leren oder schweren Operationen unterziehen müssen, besteht eine Assoziation zwischen Quick-Wert und postoperativen Blutungen (Friedman 1999; Martin et al. 2003; Schiff et al. 2005). Ziel der Therapie mit Plasma ist die Anhebung des Quick-Werts auf über 50% (Martin et al. 2003). Hierzu sind Einzeldosen von 20 ml/kgKG erforderlich (Youssef et al. 2003). Andererseits zeigen Beobachtungen an Patienten ohne schwere Hepatopathie, dass Leberteilresektionen auch bei Quick-Werten zwischen 35 und 40% ohne Plasmatransfusionen durchgeführt werden können, solange keine starken intra- oder postoperativen Blutungen auftreten (Martin et al. 2003; Schiff et al. 2005).

Bei akutem Leberversagen verbessert die prophylaktische Gabe von Plasma die Prognose offenbar nicht (Gazzard et al. 1975).

Die ultraschallgesteuerte und die laparoskopisch überwachte Feinnadelpunktion der Leber geht bei Patienten mit Hepatopathie und Quick-Werten unter 50% nicht mit erhöhten Raten an Blutungskomplikationen einher (Ewe 1981; McVay u. Toy 1990; Caturelli et al. 1993). Die prophylaktische Gabe von Plasma vor Leberpunktion bei Quick-Werten <50% ist daher nicht indiziert, wenngleich sich eine laparoskopische Nachbeobachtung der Blutung aus dem Biopsiekanal empfiehlt. Eine Verminderung des Quick-Werts bis auf 30% führt nicht zu erhöhten Blutungsraten bei Patienten, die sich einer Parazentese oder einer Thorakozentese unterziehen müssen, die prophylaktische Gabe von Plasma ist nicht indiziert (McVay u. Toy 1991). Die Punktion zentraler Venen resultiert bei Patienten mit Quick-Werten <10% in vermehrten oberflächlichen Hämatomen, nicht jedoch in verlängertem Nachbluten aus dem Stichkanal (Fisher u. Mutimer 1999), sodass die prophylaktische Transfusion von Plasma nicht indiziert ist.

Bei Patienten mit Hepatopathie und Koagulopathie mit Quick-Werten <50% und schweren Blutungen kann Plasma in einer Dosis von 20 ml/kgKG transfundiert werden. Ziel der Behandlung ist das Sistieren der Blutung und die Anhebung des Quick-Werts auf mindestens 50% (Evidenzgrad 2C).

Bei Patienten mit Hepatopathie und Koagulopathie mit Quick-Werten <50% kann Plasma vor Operationen mit Gefahr der schweren Blutung in einer Dosis von 20 ml/kgKG transfundiert werden. Ziel: Anhebung des Quick-Werts auf mindestens 50% bis zum Abschluss der primären Wundheilung (Evidenzgrad 2C).

Bei Patienten mit Lebertransplantation und Quick-Werten \geq 50% sollte Plasma perioperativ nicht prophylaktisch verabreicht werden (Evidenzgrad 2C).

Plasma soll nicht prophylaktisch verabreicht werden bei Patienten mit Hepatopathie und Koagulopathie im Rahmen von Leberpunktionen, Parazentesen, Thorakozentesen oder Punktionen zentraler Venen (Evidenzgrad 1C+).

Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

Mit Ausnahme einer kleinen Studie an Neugeborenen, die weder einen Effekt der Austauschtransfusion noch der Gabe von Plasma und Thrombozyten auf die Überlebensrate nachweisen konnte (Gross et al. 1982), existieren keine kontrollierten Untersuchungen zur Wirksamkeit von Plasma bei DIC.

! Bei Patienten mit DIC und schweren Blutungen, die u. a. durch eine schwere Koagulopathie begünstigt werden, sollen hohe Plasmadosen wiederholt infundiert werden, z. B. 20 ml /kgKG (Mueller et al. 2002).

Ziel der Therapie ist die Erhaltung hämostatisch wirksamer Mindestspiegel von Gerinnungsfaktoren, entsprechend einem Quick-Wert von 50% und einer APTT <45 s (Evidenzgrad 2C).

Die prophylaktische Gabe von Plasma hat keinen günstigen Einfluss auf die Prognose von Patienten mit akuter Pankreatitis ohne DIC (Leese 1987; Leese et al. 2001; Evidenzgrad 1A).

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Der Plasmaaustausch ist wahrscheinlich nur bei den häufigsten Formen der TTP wirksam, die durch einen ADAMTS13-Mangel oder einen ADAMTS13-Inhibitor gekennzeichnet sind. Der Plasmaaustausch entfernt die Antikörper und ersetzt fehlendes ADAMTS13.

Da zum Zeitpunkt der Entscheidung über die Therapie TTP und HUS nicht sicher voneinander abgegrenzt werden können, wird in allen Fällen mit Plasmaaustausch begonnen. Dieser hat zu einer wesentlichen Senkung der 2-Jahres-Mortalität von über 90% auf 20–30% geführt und ist der alleinigen Transfusion von Plasma deutlich überlegen (Shepard u. Bukowski 1987, Rock et al. 1991, Bell et al. 1991). Der Austausch wird mit 40–60 ml Plasma/kgKG täglich durchgeführt, bis die Thrombozytenzahl auf >100/nl ansteigt. Bei schlechtem Ansprechen ist ein Versuch mit 2-mal täglichem Plasmaaustausch angezeigt (Evidenzgrad 1A).

Plasmainfusionen sind nur bei der sehr seltenen kongenitalen Form der TTP effektiv, wenn im Stadium der Remission Rezidive verhindert werden sollen. Hierbei genügen prophylaktische Infusionen von 10 ml Plasma/kgKG alle 1–3 Wochen, bei einer biologischen Halbwertszeit der ADAMTS13 von 50–80 h (Furlan et al. 1999; Fontana et al. 2006; Evidenzgrad 1C).

Hereditärer Faktor-V-Mangel und hereditärer Faktor-XI-Mangel

Bei dem sehr seltenen schweren angeborenen FV-Mangel mit FV-Restaktivitäten unter 5% werden vor Operationen, invasiven Prozeduren und bei schweren Blutungen 15–20 ml Plasma/kgKG infundiert, um einen hämostatisch wirksamen

FV-Spiegel von mindestens 15–20% aufrecht zu erhalten. Wegen der kurzen biologischen Halbwertszeit von FV (12–15 h) muss Plasma in 12-stündigen Intervallen transfundiert werden (Bolton-Maggs et al. 2004; Evidenzgrad 1C+).

Bei schweren Blutungen und Gefahr der Volumenüberladung kann ein Plasmaaustausch notwendig sein, insbesondere bei Kindern (Baron et al. 2001; Evidenzgrad 2C).

Die Wirksamkeit einer zusätzlichen Therapie mit Thrombozytenkonzentraten wegen des hohen FV-Gehalts in Thrombozyten ist fraglich. Die Behandlung mit rekombinantem FVIIa alleine oder in Ergänzung zu Plasma kann sinnvoll sein (Gonzales-Boullousa et al. 2005).

Bei schwerem FXI-Mangel (FXI-Restaktivität <5%) und leichtem FXI-Mangel mit schwerer Blutungsneigung werden vor Operationen, invasiven Prozeduren und bei schweren Blutungen 15–20 ml Plasma/kgKG infundiert, um einen hämostatischen Mindestspiegel von 20% zu erreichen. Wegen der langen biologischen Halbwertszeit des FXI von ca. 60 h genügen in der Regel Plasmatransfusionen in 24-stündigen Abständen (Bolton-Maggs et al. 2004). Bei leichtem FXI-Mangel mit schwerer Blutungsneigung muss Plasma transfundiert werden, wenn Fibrinkleber, Desmopressin (DDAVP) und Antifibrinolytika zur Blutstillung nicht ausreichen (Evidenzgrad 1C+). In seltenen Fällen kann zur Vermeidung einer Volumenüberladung ein Plasmaaustausch erforderlich sein (Novakova et al. 1986; Evidenzgrad 2C).

FXI-Konzentrate stehen in Deutschland nicht zur Verfügung und stehen in Verdacht, thromboembolische Komplikationen zu verursachen (Bolton-Maggs et al. 1994). Eine Alternative zu Plasma könnte rekombinanter FVIIa sein (O'Connell 2004).

Spezielle Indikationen bei Kindern

! Die prophylaktische Gabe von 3–20 ml Plasma/kgKG bei Frühgeborenen am ersten und zweiten Lebens-tag hat keinen Einfluss auf die Häufigkeit und Schwere zerebraler Blutungen, die Mortalität und die Langzeitprognose (Osborn u. Evans 2004; Evidenzgrad 1A).

Plasmainfusionen haben keinen günstigen Einfluss auf den Verlauf des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) bei Kindern (Loirat et al. 1988; Rizzoni et al. 1988; Evidenzgrad 1B).

Der partielle Austausch mit Plasma hat gegenüber dem Austausch mit Volumenersatzmitteln keinen Vorteil bei der Behandlung des Hyperviskositätssyndroms bei Neugeborenen mit Polyzythämie (Deorari et al. 1995; Supapannachart et al. 1999; Evidenzgrad 1B).

Erfolgt bei Neugeborenen oder Kleinkindern eine Operation mit kardiopulmonalem Bypass oder eine Membran-

oxygenierung, werden EK und Plasma und ggf. Thrombozytenkonzentrate als Prime-Lösung verwendet, da ein Missverhältnis zwischen dem Blutvolumen des Kindes und dem Füllvolumen der Maschine besteht. Eine prospektive randomisierte Studie, in der Plasma mit Albumin zur Füllung der Herz-Lungen-Maschine verglichen wurde, ergab eine Tendenz zu geringerem Blutverlust in der Plasmagruppe (Oliver et al. 2003). Eine weitere, sehr kleine prospektive randomisierte Studie zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Plasma in der Prime-Lösung (McCall et al. 2004; Evidenzgrad 2C).

Aus den gleichen Gründen wie bei kardiopulmonalen Bypass-Operationen erfolgt die Austauschtransfusion bei Neugeborenen mit schwerer Hämolyse oder Hyperbilirubinämie mithilfe von EK, die mit kompatibelem Plasma gemischt werden (Evidenzgrad 1C+).

Weitere nicht empfohlene Indikationen für Plasma

Plasma ist nicht indiziert bei Verbrennungen ohne Blutungskomplikationen und ohne Koagulopathie (Bocanegra et al. 1978; Alexander et al. 1979) sowie als Mittel zum Plasmaaustausch bei Guillain-Barré-Syndrom (Raphael et al. 2004). Plasma ist kein primäres Volumenersatzmittel und eignet sich nicht für eine parenterale Ernährung, eine Substitution von Immunglobulinen oder eine Behandlung von Plasmaproteinmangelzuständen, die mit Konzentraten wirksamer und verträglicher therapiert werden können.

50.3.3 Dosierung und Applikation

Aufgetaute bzw. mit Wasser rekonstituierte Plasmapräparate müssen innerhalb von 6 h angewendet werden. Die Transfusion erfolgt intravenös unter Verwendung von Transfusionsbestecken mit Standardfiltern der Porengröße 170–230 µm, um Gerinnsel zurückzuhalten. Gebrauchsfertigem Plasma darf kein Medikament bzw. keine Infusionslösung beigefügt werden. Bei der Wahl der Infusionsgeschwindigkeit und der Dosis muss die Gefahr der Hypervolämie, der Unterkühlung und der Zitratintoxikation berücksichtigt werden. Die Erwärmung des Plasmas vor oder während der Transfusion mit dafür zugelassenen Geräten ist notwendig bei Patienten mit Massivtransfusion, Unterkühlung vor Transfusion, Kälteagglutininkrankheit, hochtitrigen Kälteantikörpern, Vasospasmus auf Kältereiz sowie bei Früh- und Neugeborenen und Kindern.

Plasma mit Ausnahme von Uniplas® muss AB0-gleich oder zumindest AB0-kompatibel transfundiert werden. Eine serologische Verträglichkeitsprobe entfällt. Der transfundierende Arzt muss bei dringlichen Transfusionen den Zeitbedarf für das Auftauen von gefrorenen Plasmen von ca. 30 min und für den Transport beachten.

Selbst hohe Plasmadosen bewirken lediglich einen moderaten Anstieg der Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren beim Empfänger (Kujovich 2005).

! Eine wirksame Therapie mit Plasma setzt daher eine ausreichend hohe Dosis voraus, die schnell appliziert werden muss: mindestens 10 ml/kgKG, Infusionsgeschwindigkeit 30–50 ml/min.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion, schweren Lebererkrankungen oder kardiopulmonaler Insuffizienz ist die Plasmadosis wegen der Gefahr der Hypervolämie limitiert. Ein klinisch relevanter Mangel an Plasmininhibitor muss mit Antifibrinolytika behandelt werden, da sich der Spiegel des Plasmininhibitors mit Plasma nicht ausreichend anheben lässt (Favier et al. 2001).

50.3.4 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Die Zitratintoxikation tritt nach Transfusion hoher Plasmadosen im Rahmen einer Massivtransfusion oder eines Plasmaaustauschs bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion auf und kann mit verminderter Ventrikel-funktion, Arrhythmien und erhöhter neuromuskulärer Erregbarkeit einhergehen. Da Zitrat zu Bikarbonat metabolisiert wird, beobachtet man im Verlauf einer Massivtransfusion häufiger eine schwer behandelbare metabolische Alkalose. Die Gefahr der Volumenüberladung besteht insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz, kardiopulmonaler Insuffizienz und mit Lebererkrankungen. Die Entstehung von Hemmkörpern gegen Gerinnungsfaktoren nach Plasmagabe ist sehr unwahrscheinlich. Als gefährdet müssen Patienten mit schwerem FV- oder FXI-Mangel angesehen werden, bei denen die Restaktivitäten dieser Gerinnungsfaktoren unter 1 IE/dl liegen.

Nach Transfusion von Plasmen mit hochtitrigen leukozytenreaktiven Antikörpern kann eine transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI) ausgelöst werden, die mit einer hohen Mortalität einhergeht (Bux u. Sachs 2007). Das aus großen Plasmapools hergestellte SDP kann wegen der hohen Verdünnung offenbar kein TRALI auslösen (Sachs et al. 2005).

Nach Transfusion von Plasma können nichthämolytische febrile und allergische Transfusionsreaktionen auftreten. Bei Plasmaunverträglichkeit und nachgewiesenem IgA-Mangel ist Plasma kontraindiziert. Bei dem nicht seltenen hereditären IgA-Mangel (Prävalenz 1:650) können Anti-IgA-Antikörper vorliegen, die mit anaphylaktischen Reaktionen nach Applikation IgA-haltiger Blutprodukte in Verbindung gebracht wurden. Der Zusammenhang ist jedoch umstritten (Gistad 2004).

Nach Transfusion hoher Dosen AB0-minorinkompatiblen Plasmas (z. B. Transfusion von Plasma der Blutgruppe 0 bei einem Patienten der Blutgruppe A) können schwere hämolytische Transfusionsreaktionen auftreten.

50.3.5 Dokumentationspflicht

Für Plasma zur therapeutischen Anwendung besteht patienten- und produktbezogene Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 Transfusionsgesetz.

Literatur

- Alexander JW, Ogle CK, Stinnet JD et al. (1979) Fresh-frozen plasma versus plasma protein derivative as adjunctive therapy for patients with massive burns. *J Trauma* 19: 502–511
- Alvarez-Larrán A, Del Rio J, Ramírez C et al. (2004) Methylene blue-photoactivated plasma vs. fresh-frozen plasma as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 86: 246–251
- Aquilar MI, Hart RG, Kase CS et al. (2007) Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 82: 82–92
- Atance R, Pereira A, Ramírez B (2001) Transfusing methylene blue-photoactivated plasma instead of FFP is associated with an increased demand for plasma and cryoprecipitate. *Transfusion* 41: 1548–1552
- Baron BW, Mittendorf R, Baron JM (2001) Presurgical plasma exchange for severe factor V deficiency. *J Clin Apheresis* 16: 29–30
- Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS (1991) Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 325: 398–403
- Bocanegra M, Bazan AA, Velarde NZ, Carpio M (1978) Clinical evaluation of the administration of large volumes of plasma in the treatment of severely burned children. *Surgery* 83: 558–563
- Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA et al. (2004) The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 10: 593–628
- Bolton-Maggs PHB, Colvin BT, Satchi G, Lee CA, Lucas GS (1994) Thrombogenic potential of factor XI concentrate. *Lancet* 344: 748–749
- Borgman MA et al. (2007) The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 63: 805–813
- Bux J, Sachs UJ (2007) The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Brit J Haematol* 136: 788–799
- Cardigan R, Allford S, Williamson L (2002) Levels of von Willebrand factor-cleaving protease are normal in methylene blue-treated fresh-frozen plasma. *Br J Haematol* 117: 253–254
- Casbard AC, Williamson LM, Murphy MF, Rege K, Johnson T (2004) The role of prophylactic fresh frozen plasma in decreasing blood loss and correcting coagulopathy in cardiac surgery. A systematic review. *Anaesthesia* 59: 550–558
- Caturelli E, Squillante MM, Andriulli A et al. (1993) Fine-needle liver biopsy in patients with severely impaired coagulation. *Liver* 13: 270–273
- Chekrizova V, Murphy WG (2006) Solvent-detergent plasma: use in neonatal patients, in adult and paediatric patients with liver disease and in obstetric and gynaecological emergencies. *Transfus Med* 16: 85–91
- De la Rubia J, Arriaga F, Linares D et al. (2001) Role of methylene blue-treated or fresh-frozen plasma in the response to plasma exchange

- in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Brit J Haematol* 114: 721–723
- Deorari AK, Paul VK, Shreshtha L, Singh M (1995) Symptomatic neonatal polycythemia: comparison of partial exchange transfusion with saline versus plasma. *Ind Pediatr* 32: 1167–1171
- Dupont J, Massiant F, Declerck N et al. (1996) Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma. *Anesth Analg* 83: 681–686
- Erber WN, Perry DJ (2006) Plasma and plasma products in the treatment of massive haemorrhage. *Best Pract Res Clin Haematol* 19: 97–112
- Ewe K (1981) Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 26: 388–393
- Faringer PD, Mullins RJ, Johnson RL, Trunkey DD (1993) Blood Component supplementation during massive transfusion of AS-1 red cells in trauma patients. *J Trauma* 34: 481–487
- Favier R, Aoki N, de Moerloose P (2001) Congenital α 2-plasmin inhibitor deficiency: a review. *Brit J Haematol* 114: 4–10
- Fisher NC, Mutimer DJ (1999) Central venous cannulation in patients with liver disease and coagulopathy – a prospective audit. *Crit Care Med* 25: 481–485
- Fontana S, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Mansouri Taleghani B (2006) Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 90: 245–254
- Friedman LS (1999) The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 29: 1617–1623
- Furlan M, Robles R, Morselli B, Sandoz P, Lämmle B (1999) Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 81: 8–13
- Gazzard BG, Henderson JM, Williams R (1975) Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial of fresh frozen plasma therapy. *Gut* 16: 617–620
- Gistad CW (2004) Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 10: 419–423
- Gonzalez-Boullousa R, Ocampo-Martinez R, Alarcon-Martin MJ et al. (2005) The use of recombinant coagulation factor VII during haemarthroses and synovectomy in a patient with congenital factor V deficiency. *Haemophilia* 11: 167–170
- Greinacher A, Kiefel V, Klüter H et al. (2007) Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion der Thrombozyten-Arbeitsgruppe der DGTI, GTH und DGHO. *Transfus Med Hemother* 33: 528–543
- Gross SJ, Filston HC, Anderson JC (1982) Controlled study of treatment for disseminated intravascular coagulation in the neonate. *J Pediatr* 100: 445–448
- Hardy JF, de Moerloose P, Samama CM (2005) The coagulopathy of massive transfusion. *Vox Sang* 89: 123–127
- Hellstern P (2004) Solvent/detergent-treated plasma: composition, efficacy, and safety. *Curr Opin Hematol* 11: 346–350
- Hellstern P, Haubelt H (2002) Manufacture and composition of fresh frozen plasma and virus-inactivated therapeutic plasma preparations: correlation between composition and therapeutic efficacy. *Thromb Res* 2002 107(suppl 1): 53–58
- Hellstern P, Sachse H, Schwinn H, Oberfrank K (1992) Manufacture and in vitro characterization of solvent/detergent-treated human plasma. *Vox Sang* 63: 178–185
- Hiippala S (1998) Replacement of massive blood loss. *Vox Sang* 74(suppl 2): 399–407
- Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM (1995) Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 81: 360–365
- Johansson PI et al. (2007) Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 47: 593–598
- Kovacs M (2002) International normalised ratio and liver impairment. *The Lancet* 359: 695
- Kujovich JL (2005) Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Med* 21: 563–587
- Leese T, Holliday M, Watkins M et al. (2001) A multicentre controlled trial of high-volume fresh frozen plasma therapy in prognostically severe acute pancreatitis. *Ann R Coll Surg Engl* 73: 207–214
- Leese T, Holliday M, Heath D, Hall AW, Bell PR (1987) Multicentre clinical trial of low volume fresh frozen plasma therapy in acute pancreatitis. *Brit J Surg* 74: 907–911
- Loirat C, Sonsino E, Hinglais N et al. (1988) Treatment of the childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma. *Pediatr Nephrol* 2: 279–285
- Martin RC 2nd, Jarnagin WR, Fong Y et al. (2003) The use of fresh frozen plasma after major hepatic resection for colorectal metastasis: is there a standard for transfusion? *J Am Coll Surg* 196: 402–409
- Matsushita T, Saito H (2006) Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No, but they need a careful look. *J Thromb Haemost* 4: 721–723
- McCall MM, Blackwell MM, Smyre JT et al. (2004) Fresh frozen plasma in the pediatric pump prime: a prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 77: 983–987
- McVay PA, Toy PTCY (1991) Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 31: 164–171
- McVay PA, Toy PTCY (1990) Lack of increased bleeding after liver biopsy in patients with mild hemostatic abnormalities. *Am J Clin Pathol* 94: 747–753
- Mintz PD, Neff A, MacKenzie M et al. (2006) A randomized, controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 46: 1693–1704
- Mueller MM, Bomke B, Seifried E (2002) Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver disease. *Thromb Res* 107: S9–S17
- Murray DJ, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD (1995) Packed red cells in acute blood loss: dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *Anesth Analg* 81: 360–365
- Murray DJ, Olsson J, Strauss R, Tinker JH (1988) Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 69: 839–845
- Novakova IR, van Ginneken CA, Verbruggen HW, Haaenen C (1986) Factor XI kinetics after plasma exchange in severe factor XI deficiency. *Haemostasis* 16: 51–56
- O'Connell NM (2004) Factor XI deficiency. *Semin Hematol* 41: 76–81
- Oliver WC, Beynen FM, Nuyttal GA et al. (2003) Blood loss in infants and children for open heart operations: albumin 5% versus fresh-frozen plasma in the prime. *Ann Thorac Surg* 75: 1506–1512
- Osborn DA, Evans N (2004) Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD002005
- Ozier Y, Pessione F, Samain E, Courtois F (2003) Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth Analg* 97: 671–679
- Pereira A (2004) Methylene-blue-photoactivated plasma and its contribution to blood safety. *Transfusion* 44: 948–949
- Raphael JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D (2004) Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome (Cochrane review). *The Cochrane Library*, Issue 2
- Reverter JC (2006) Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *J Thromb Haemost* 4: 717–720

- Rizzoni G, Claris-Appiani A, Edefonti A et al. (1988) Plasma infusion for hemolytic-uremic syndrome in children: results of a multicenter controlled trial. *J Pediatr* 112: 284–290
- Robert A, Chazouilleres O (1996) Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology* 24: 1392–1394
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA et al. (1991) Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian apheresis Study Group. *N Engl J Med* 325: 393–397
- Runkel S, Haubelt H, Hitzler W, Hellstern P (2005) The quality of plasma collected by automated apheresis and of recovered plasma from leukodepleted whole blood. *Transfusion* 45: 427–432
- Sachs UJ, Kauschat D, Bein G (2005) White blood cell-reactive antibodies are undetectable in solvent/detergent plasma. *Transfusion* 45: 1628–1631
- Santagostino E, Mancuso ME, Morfini M et al. (2006) Solvent/detergent plasma for prevention of bleeding in recessively inherited coagulation disorders: dosing, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Haematologica* 91: 634–639
- Schiff J, Misra M, Rendon G, Rothschild J, Schwaitzberg S (2005) Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients. *Surg Endosc* 19: 1278–1281
- Shepard KV, Bukowski RM (1987) The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with exchange transfusions, plasma infusions, and plasma exchange. *Semin Hematol* 24: 178–193
- Singh Y, Sawyer LS, Pinkoski LS et al. (2006) Photochemical treatment of plasma with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates pathogens while retaining coagulation function. *Transfusion* 46: 1168–1177
- Solheim BG (2006) Universal pathogen-reduced plasma in elective open-heart surgery and liver resection. *Clin Med Res* 4: 207–217
- Supapannachart S, Siripoonya P, Boonwattanasoontorn W, Kanjanavanit S (1999) Neonatal polycythemia: effects of partial exchange transfusion using fresh frozen plasma, hemaccel and normal saline. *J Med Ass Thail* 82(suppl 1): 82–85
- Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V et al. (2005) Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 41: 553–558
- Williamson LM, Cardigan R, Prowse CV (2003) Methylene blue-treated fresh-frozen plasma: what is its contribution to blood safety? *Transfusion* 43: 1322–1329
- Yarranton H, Lawrie AS, Purdy G, Mackie IJ, Machin SJ (2004) Comparison of von Willebrand factor antigen, von Willebrand factor-cleaving protease and protein S in blood components used for treatment of thrombotic thrombocytopenic Purpura. *Transfus Med* 14: 39–44
- Youssef WI, Salazar F, Dasarath S, Beddo T, Mullen KG (2003) Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol* 98: 1391–1394

50.4 Faktorenkonzentrate

P. Hellstern

➤ Einleitung

Gerinnungsfaktorenkonzentrate werden aus großen Plasmapools mithilfe physikalischer und physikochemischer Fraktionierungsverfahren oder gentechnisch hergestellt. Verfahren zur Inaktivierung und Reduzierung von transfusionsmedizinisch relevanten Viren und Prionen sowie eine Fülle von Begleitmaßnahmen zum Ausschluss von Risikospenden stellen sicher, dass Patienten und Anwender von Faktorenkonzentraten keine der früher beobachteten Infektionen fürchten müssen.

Während Prothrombinkomplexpräparate (PPSB) und Fibrinogenkonzentrate häufiger bei erworbenen als bei den selteneren angeborenen Hämostasestörungen eingesetzt werden und daher in jedem Krankenhaus mit internistischer und operativer Notaufnahme vorgehalten werden sollten, bleibt die Therapie hämorrhagischer Diathesen mit F (Faktor) VII, FVIII, FVIII-Von-Willebrand-Faktor-Komplex, FIX und FXIII zumeist klinikintergrierten, hämostaseologischen Zentren vorbehalten.

50.4.1 Präparate

Folgende Gerinnungsfaktorenkonzentrate sind zugelassen und stehen zur Verfügung:

- Fibrinogen,
- Prothrombinkomplex, PPSB (Prothrombin = FII; Prokonvertin = FVII; Stuart-Prower-Faktor = FX; antihämophiles Globulin B = FIX),
- Faktor VII,

- Faktor VIII,
- Faktor-VIII-Von-Willebrand-Faktor-Komplex (FVIII-vWF-Komplex)
- Faktor IX,
- Faktor XIII,
- Fibrinkleber.

FXI-Konzentrate sind in Deutschland nicht zugelassen.

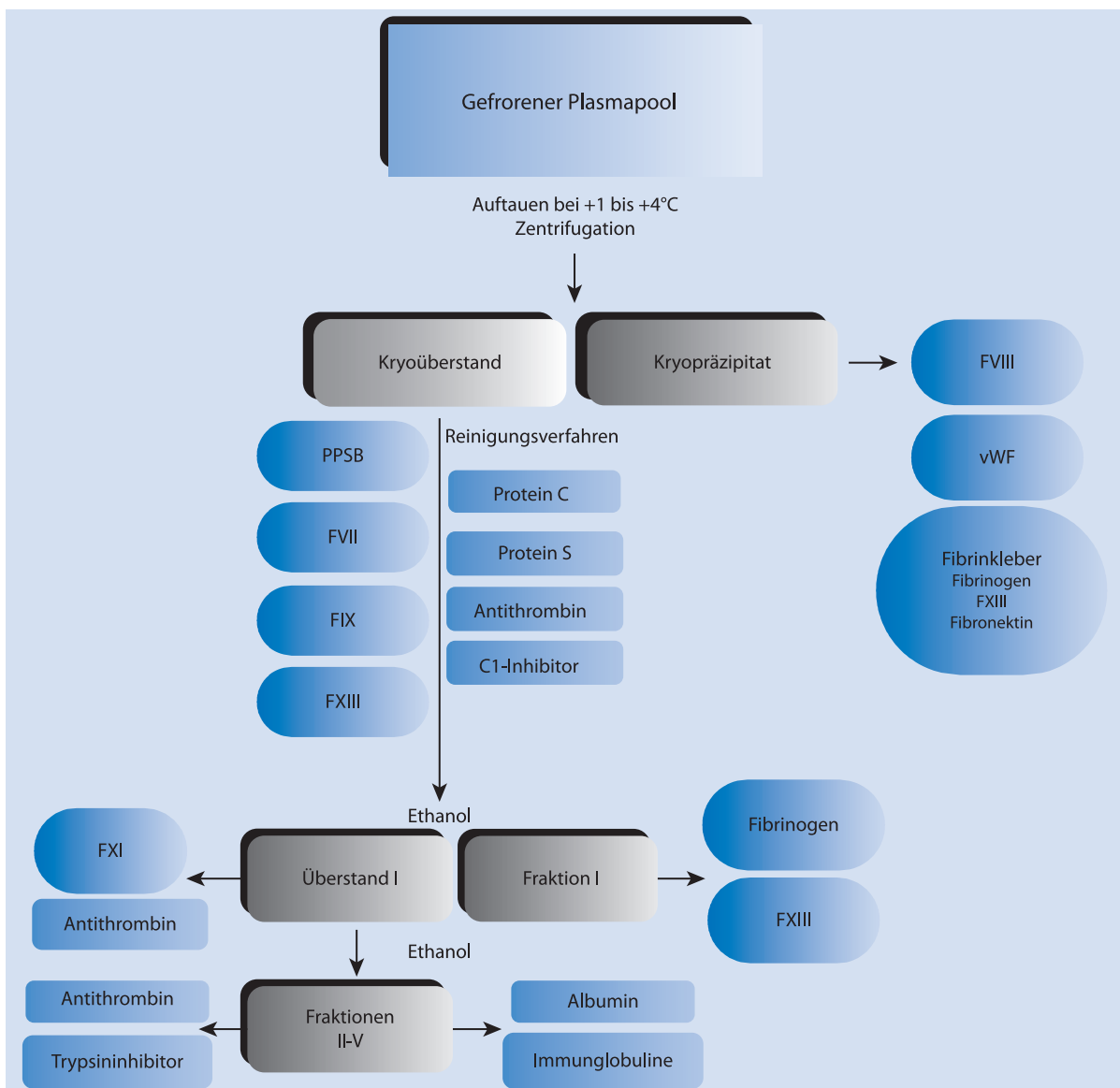
50.4.2 Herstellungsverfahren

Die Präparate werden überwiegend mittels Plasmafraktionierung hergestellt. Heute gebräuchliche Verfahren beruhen auf Modifikationen der bereits 1946 von Cohn und Mitarbeitern und später von Kistler und Nitschmann beschriebenen Methoden der fraktionierten Ethanol-fällung bei niedrigen Temperaturen (Cohn et al. 1944; Kistler u. Nitschmann 1962). Ausgangsmaterial ist ein Plasmapool aus bis zu 50.000 Einzelspenderplasmen. Nach Tiefgefrieren und Auftauen bei niedriger Temperatur entsteht ein Niederschlag, das Kryopräzipitat, aus dem FVIII-Konzentrat

und FVIII-vWF-Konzentrat und Komponenten der Fibrinkleber gewonnen werden.

Alle anderen Plasmaderivate werden unmittelbar aus dem Kryopräzipitatüberstand oder aus den Überständen und Fraktionen I bis V hergestellt, die nach Fällungsschritten mit unterschiedlichen Ethanolkonzentrationen, pH-Werten und Ionenstärken erhalten werden (Abb. 50.5).

Zur Konzentrierung und Reinigung der Faktorenkonzentrate werden weitere physikochemische Verfahren in die Herstellungsprozesse eingebunden, wie z. B. Chromatographie, Elektrophorese, Gelfiltration, Adsorption und Elution. Eine Serie von Maßnahmen garantiert, dass die Fakto-



■ **Abb. 50.5.** Vereinfachte Darstellung der Herstellung von Plasmaderivaten nach dem Prinzip der fraktionierten Ethanol-fällung. *F* Faktor; *PPSB* Prothrombinkomplex; *vWF* Von-Willebrand-Faktor

renkonzentrate derzeit bekannte, transfusionsrelevante Infektionserreger und Prionen nicht übertragen (Burnouf u. Padilla 2006; Burnouf 2007; siehe Übersicht).

Mehrere gentechnisch hergestellte, rekombinante FVIII-Konzentrate (rFVIII) und ein rFIX-Konzentrat sind zur Behandlung der Hämophilie A und B zugelassen.

Sicherheitsmaßnahmen zur Minimierung des Risikos der Übertragung transfusionsrelevanter Viren und Prionen

Blut- und Plasmaspendezentrum:

- Ausschluss von Risikospendern mit Fragebogen: HIV, HBV, HCV, vCJD (neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung)
- serologische Testung: Anti-HIV-1 und -2, Hepatitis-B-Surfaceantigen (HBsAg), Anti-HCV
- zeitnahe Meldung positiver infektionsserologischer Befunde bei Folgespenden
- regionaler Nachweis niedriger Prävalenzen für Infektionen mit HIV, HBV, HCV

Fraktionierer:

- Sperrlagerung: mindestens 2 Monate
- Minipooltestung mit Nukleinsäureamplifikationstechnik (NAT): HIV, HBV, HCV, HAV, Parvovirus B19
- Plasmapooltestung, serologisch und mit NAT: HIV, HBV, HCV, HAV, Parvovirus B19
- Virusinaktivierung: Solvent-Detergent-Verfahren, Pasteurisierung, Dampf und Druck, trockene Hitze
- Reduktion von Viren und Prionen: Fraktionierung, Chromatographie, Ultra- bzw. Nanofiltration

50.4.3 Indikationen

Konzentrate enthalten im Vergleich zu Plasma 20- bis 400-mal höhere Aktivitäten der betreffenden Gerinnungsfaktoren pro Milliliter und sind weitgehend oder vollständig frei von unerwünschten Begleitproteinen. Die Gefahr einer Hypervolämie und der damit verbundenen Dosisbeschränkung oder einer Kumulation unerwünschter Begleitproteine mit langer Halbwertszeit ist daher nahezu ausgeschlossen. Bei Abwesenheit spezifischer Hemmkörper gegen den betreffenden Gerinnungsfaktor lassen sich beliebig hohe Plasmaspiegel erzielen.

Dosis und Dosierintervalle orientieren sich an den hämostatisch wirksamen Mindestspiegeln, der In-vivo-Recovery (= prozentuale Wiederfindungsrate im zirkulierenden Plasmavolumen) und der biologischen Halbwertszeit des betreffenden Gerinnungsfaktors. Diese Größen hängen wiederum stark von Ausmaß und Lokalisation einer drohenden oder manifesten Blutung ab und unterliegen wei-

terhin größeren interindividuellen Schwankungen. Eine laboranalytische Kontrolle einer Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktorkonzentraten ist daher unter den meisten klinischen Bedingungen unverzichtbar.

Eine Therapie mit Gerinnungsfaktorkonzentraten ist indiziert, wenn:

- die Plasmaaktivitäten der betreffenden Gerinnungsfaktoren wegen manifester oder drohender schwerer Blutungen angehoben oder zumindest aufrechterhalten werden müssen und
- Plasmaaktivitäten von Gerinnungsfaktoren im Sinne einer blutungsvorbeugenden Dauerbehandlung angehoben werden müssen, um lebensbedrohende oder die Lebensqualität erheblich einschränkende Blutungen zu verhindern. Dies betrifft im Wesentlichen die schwere und mittelschwere Hämophilie A und B, die Von-Willebrand-Erkrankung Typ 3 und weitere seltene schwere hereditäre Koagulopathien, wie z. B. die Afibrinogenämie oder den schweren FXIII-Mangel.

Bei Patienten mit Hemmkörpern gegen FVIII bei Hämophilie A kann eine hochdosierte Dauerbehandlung mit FVIII-Konzentraten zur Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz indiziert sein (Gringeri et al. 2005; Astermark et al. 2006).

Die folgenden Empfehlungen zur Anwendung von Faktorkonzentraten werden nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin bewertet, die für die Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten entwickelt wurden (Greinacher 2006; ▶ Kap. 50.3).

Fibrinogenkonzentrate

Spiegel an gerinnbarem Fibrinogen in Höhe von 0,5 g/l gelten als ausreichend, um Spontanblutungen zu verhindern.

! Im Rahmen von schwereren Operationen und Traumata werden posttransfusionelle Spiegel von mindestens 1,5 g/l und Mindestspiegel von 1 g/l angestrebt.

Die biologische Halbwertszeit von Fibrinogen beträgt 3–5 Tage, kann aber bei Umsatzsteigerung durch Verbrauch oder Verlust auf wenige Stunden verkürzt sein. Fibrinogenkonzentrate sind indiziert, wenn schwere Blutungen durch niedrige Fibrinogenspiegel mitverursacht werden oder drohen (Schoppen et al. 1994; Bolton-Maggs et al. 2004; Kreuz et al. 2005; Spence u. Mintz 2005; Peyvandi et al. 2006). Dazu gehören:

- kongenitale Afibrinogenämie, Hypofibrinogenämie und Dysfibrinogenämie mit evidenter Blutungsneigung, zur Therapie spontaner Blutungen, zur Prophylaxe und Therapie postoperativer und posttraumatischer Blutungen und Wundheilungsstörungen; eine prophylaktische

Dauerbehandlung ist bei Afibrinogenämie mit häufigen Spontanblutungen oder nach zerebralen Blutungen in Betracht zu ziehen (Peyvandi et al. 2006; Evidenzgrad 1C);

- erworbene Fibrinogenmangelzustände bei Blutungen, Wundheilungsstörungen und Nahtdehiszenzen, die durch die Hypofibrinogenämie mitverursacht sein können, wenn Plasma als Fibrinogenquelle nicht ausreicht oder wegen der Gefahr der Hypervolämie nicht ausreichend dosiert werden kann (Evidenzgrad 2C):
 - Syntheseminderung bei schwerer Hepatopathie oder Therapie mit L-Asparaginase,
 - gesteigerter Verbrauch bei DIC, Sepsis, Hyperfibrinolyse, großen Wundflächen, Verbrennungen, kardiopulmonalem Bypass, durch Schlangengifte,
 - gesteigerter Verlust und Verdünnung bei schwerem Blutverlust, Massivtransfusion, Verbrennungen, exsudativer Gastroenteropathie.

Prothrombinkomplekonzentrate (PPSB)

PPSB-Präparate sind auf den FIX-Gehalt standardisiert und enthalten meistens weniger FVII, aber mehr FII und FX als FIX. Alle Präparate enthalten zusätzlich unterschiedliche Aktivitäten der Inhibitoren Protein C, S und Z. Zur Minderung der Thrombogenität werden kleine Mengen unfraktioniertes Heparin und/oder Antithrombin zugesetzt.

! PPSB ist indiziert, wenn schwere Blutungen durch verminderte Spiegel funktionstüchtiger Prothrombinkomplexfaktoren verursacht oder mitverursacht werden oder drohen (Hellstern et al. 1999).

Dazu gehören:

- Vitamin-K-Antagonismus durch orale Antikoagulantien oder Antibiotika oder schwerer Vitamin-K-Mangel, wenn die Vitamin-K-Substitution nicht rasch genug wirkt; PPSB normalisiert den Quick-Wert (INR) schneller und effektiver als Plasma, randomisierte, kontrollierte Studien fehlen hierzu (Kessler 2006; Lankiewicz et al. 2006; Vigué et al. 2007; Evidenzgrad 1C+);
- Leberinsuffizienz, wenn Plasma wegen der Gefahr einer Volumenüberladung durch hormonelle Hochstellung des intravasalen Plasmavolumens nicht ausreichend dosiert werden kann (Mannucci et al. 1975; Gazdard et al. 1975; Lorenz et al. 2003; Evidenzgrad 2C);
- Verdünnungs- oder Koagulopathie, Verlust- oder disseminierte intravasale Gerinnung, wenn Plasma nicht ausreichend wirksam ist (Evidenzgrad 2C);
- sehr seltener, angeborener Mangel an Prothrombin oder FX (Evidenzgrad 1C+). Bei Patienten mit schwerem angeborenem Prothrombin- oder FX-Mangel und häufigen Blutungskomplikationen kann eine blutungsvorbeugende Dauerbehandlung mit PPSB sinnvoll sein, da

keine Prothrombin- oder FX-Konzentrate verfügbar sind (Lechler 1999; Kouides u. Kulzer 2001; Bolton-Maggs et al. 2004; Lobel et al. 2004; Evidenzgrad 2C).

FVII-Konzentrate

FVII-Konzentrate werden zur Behandlung von schweren manifesten oder drohenden Blutungen bei angeborenem FVII-Mangel eingesetzt (Lechler 1999; Bolton-Maggs et al. 2004; Evidenzgrad 1C+), in Ausnahmefällen auch zur blutungsvorbeugenden Dauerbehandlung bei schwerem angeborenem FVII-Mangel mit häufigen Blutungskomplikationen (Evidenzgrad 2C). FVII-Konzentrate haben an Bedeutung verloren, seit der angeborene FVII-Mangel mit rekombinantem aktiviertem FVIIa behandelt werden kann (Poon 2001).

FVIII-Konzentrate

Mehrere gleichermaßen wirksame, aus Plasma hergestellte und rekombinante FVIII-Konzentrate unterschiedlicher Reinheit (spezifische Aktivität = IE FVIII/mg Protein) werden bei Patienten mit Hämophilie A in folgenden Fällen verabreicht:

- Behandlung spontaner und traumatischer Blutungen mit Ausnahme kleiner Haut- und Schleimhautblutungen und zur Verhütung von Blutungen im Rahmen von Operationen (Schimpf et al. 1977; Hoots u. Nugent 2006; Evidenzgrad 1C+);
- blutungsvorbeugende Dauerbehandlung bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie A, zur Vermeidung von Arthropathien (Fischer et al. 2002; Royal et al. 2002; van den Berg et al. 2002; Steen Carlsson et al. 2003; Hoots u. Nugent 2006; Manco-Johnson et al. 2007; Evidenzgrad 1A).
- blutungsvorbeugende Behandlung, unabhängig vom Lebensalter, bei besonderen körperlichen und psychischen Belastungen, bei gefährlichen Rezidivblutungen, zur Rehabilitation und zur Vermeidung der Ausbildung späterer Arthropathien (Aledort et al. 1994; Schramm u. Scharer 2000; Fischer et al. 2002; Carcao u. Aledort 2004; Plug et al. 2004; Evidenzgrad 1C);
- Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz bei Patienten mit Hemmkörpern (Inhibitoren) gegen Faktor VIII, ggf. in Kombination mit einem aktivierten Prothrombinkomplekonzentrat mit rFVIIa (Brackmann u. Gormsen 1977; Schramm u. Scharer 2000; Gringeri et al. 2005; Astermark 2006; Evidenzgrad 1C).

FVIII-Von Willebrand-Faktor-Konzentrate

Die aus Plasma hergestellten FVIII-vWF-Konzentrate enthalten neben FVIII einen hohen Anteil an funktionstüchtigem vWF, gekennzeichnet durch einen hohen Gehalt an Ristocetin-Kofaktor-Aktivität (vWF:RCO), Kollagenbin-

dungsaktivität (VWF:CBA) und großen Multimeren des vWF. FVIII-vWF-Konzentrate müssen bei Patienten mit angeborener oder erworbener Von-Willebrand-Erkrankung (vWE) eingesetzt werden, wenn eine Behandlung mit Desmopressin (DDAVP) nicht ausreicht oder unwirksam oder kontraindiziert ist:

- Behandlung schwerer spontaner und traumatischer Blutungen und Verhütung von Blutungen im Rahmen von Operationen (Mannucci 2004; Michiels et al. 2007; Evidenzgrad 1C+);
- blutungsvorbeugende Dauerbehandlung bei Patienten mit vWE Typ 3, zur Vermeidung von Arthropathien und anderen schweren Störungen des Bewegungsapparates, bei gefährlichen Rezidivblutungen im Bereich der Gelenke, des Gastrointestinaltrakts, des Nasen-Rachen-Raums und des Urogenitaltrakts (vornehmlich Menorrhagien), bei besonderen körperlichen und psychischen Belastungen (Mannucci 2004; Berntorp 2006; Michiels et al. 2007; Evidenzgrad 1C+).

FIX-Konzentrate

Mehrere aus Plasma hergestellte FIX-Konzentrate und ein rekombinantes Präparat werden zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B eingesetzt. Es gelten die analogen Indikationen wie bei der Behandlung der Hämophilie A, mit der Ausnahme, dass eine langfristige, hochdosierte FIX-Substitution zur Elimination von Hemmkörpern gegen FIX nicht durchgeführt wird bzw. nicht wirksam ist (Tengborn u. Berntorp 1998).

FXIII-Konzentrate

FXIII-Konzentrate werden zur Prophylaxe und Therapie spontaner, postoperativer und posttraumatischer Blutungen und Wundheilungsstörungen bei dem sehr seltenen schweren, homozygoten FXIII-Mangel benötigt. Im Falle einer blutungsvorbeugenden Dauerbehandlung erlauben die lange biologische Halbwertszeit von 7–13 Tagen und die niedrigen FXIII-Spiegel, die zur Verhütung von Spontanblutungen notwendig sind (3–5 IE/dl), 4-wöchige Substitutionsintervalle (Karges u. Metzner 1996; Anwar u. Miloszewski 1999; Bolton-Maggs 2004; Evidenzgrad 1C+).

Weitere Indikationen sind:

- leichter, heterozygoter FXIII-Mangel mit erhöhter Blutungsneigung, bei drohenden oder manifesten Blutungen (Egbring et al. 1988; Evidenzgrad 2C);
- Hemmkörper gegen FXIII bei Patienten ohne vorherige FXIII-Mangelzustände, in Kombination mit Immunsuppressiva (Tosetto et al. 1995; Bolton-Maggs et al. 2004; Evidenzgrad 2C);
- erworbener FXIII-Mangel, wenn Blutungen, Wundheilungsstörungen und Nahtdehissenzen durch den FXIII-Mangel mitverursacht sein können, z. B. bei Leberzirrhose, nach kardiochirurgischen Eingriffen, bei

anderen komplexen Hämostasestörungen (Gödjje et al. 1998; Chandler et al. 2001; Wettstein et al. 2004; Blome et al. 2005; Gödjje et al. 2005; Scharrer 2005; Evidenzgrad 2C).

Fibrinkleber

Fibrinkleber erzeugen ein lokales, stabiles Fibringerinnsel. Komponente I enthält Fibrinogen, FXIII, Fibronectin, Aprotinin und Plasminogen, Komponente II Thrombin und Kalziumionen. Der durch Thrombin und Kalziumionen aktivierte FXIII stabilisiert das Fibringerinnsel durch Quervernetzung und Einbau von Fibronectin, Aprotinin hemmt die Fibrinolyse und verhindert die vorzeitige Lyse des Clots. Die spätere Lyse des Gerinnsels wird durch Anlagerung von Plasminogen an Fibrin begünstigt, sodass Fibrinkleber im Gegensatz zu synthetischen Klebern besser abbaubar sind.

! Fibrinkleber werden vornehmlich bei Patienten mit Hämostasestörungen eingesetzt, einschließlich anti-koagulierter Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen unterziehen müssen oder eine lokale, eng begrenzte Blutungsquelle aufweisen oder bei denen großflächige Blutungen an parenchymatösen Organen gestillt werden müssen.

Die meisten Studien waren retrospektiv und unkontrolliert (Schexneider 2004). In einer randomisierten, kontrollierten Studie an 50 Patienten reduzierte Fibrinkleber postoperative Blutungen nach Herniotomie signifikant (Cano-nico 2003; Evidenzgrad 1C).

50.4.4 Dosierung und Applikation

Mit Ausnahme der topisch applizierten Fibrinkleber werden Faktorenkonzentrate intermittierend langsam intravenös injiziert oder kontinuierlich infundiert. Die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren werden in Internationalen Einheiten (IE) angegeben, wobei 1 IE der Gerinnungsaktivität entspricht, die in 1 ml eines Pools aus Plasmen von anscheinend Gesunden enthalten ist. Somit entsprechen 100% der Norm an Gerinnungsaktivität 100 IE/dl bzw. 1 IE/ml. Als Ausnahme werden die Spiegel des funktionellen, gerinnbaren Fibrinogens nicht in % der Norm bzw. IE/dl, sondern in g/l angegeben.

Die Dosierungen der verschiedenen Faktorenkonzentrate bei den jeweiligen Indikationen finden sich in den entsprechenden Kapiteln (► Kap. 30.4–30.7, 30.9–30.11).

Die Dosis richtet sich nach dem erwünschten Anstieg der betreffenden Gerinnungsfaktorenaktivität, dem Körpergewicht (KG) des Patienten, aus dem sich wiederum das zirkulierende Plasmavolumen annähernd kalkulieren lässt, und dem Verteilungsvolumen des betreffenden Gerinnungsfak-

tors. Letzteres wird durch die In-vivo-Recovery charakterisiert, die Wiederfindungsrate eines Gerinnungsfaktors im zirkulierenden Plasma in %, die sich wie folgt berechnet:

! **In-vivo-Recovery: Anstieg des Plasmaspiegels (IE/dl bzw. % der Norm) × Plasmavolumen in ml (≈ kgKG × 40) / applizierte Dosis (IE)**

Würde sich ein Gerinnungsfaktor verlustfrei ausschließlich im zirkulierenden Plasmavolumen verteilen, betrüge die In-vivo-Recovery 100%, die Gabe von 1 IE/kgKG würde zum Anstieg des jeweiligen Gerinnungsfaktors um 2,5% führen. Tatsächlich gilt jedoch folgende Regel, sofern keine schwere Umsatzsteigerung z. B. durch schweren Blutverlust, DIC oder große Wundflächen vorliegt:

! **Die Gabe von 1 IE/kgKG bewirkt einen Anstieg des Plasmaspiegels von 0,66–2% bzw. IE/dl.**

Die für einen gewünschten Anstieg des Plasmaspiegels in % der Norm bzw. IE/dl erforderliche Dosis eines Gerinnungsfaktors in IE errechnet sich somit wie folgt:

Erforderliche IE = kgKG × erwünschter Anstieg in % der Norm bzw. IE/dl × Verteilungsfaktor

Der Verteilungsfaktor beträgt für

- PPSB und FVIII: $\frac{2}{3}$
- FVIII: initial 1 und im weiteren Verlauf 0,5
- vWF: initial 1 und im weiteren Verlauf $\frac{2}{3}$
- FIX: 1
- FXIII: 1,5 und bei Verlust oder Umsatzsteigerung, z. B. bei schwerem Blutverlust oder DIC: 1,5–3

Die für einen erwünschten Anstieg des Fibrinogenspiegels erforderliche Dosis wird wie folgt kalkuliert:

Dosis Fibrinogen [g] = erwünschter Anstieg [g/l] × Plasmavolumen [l] (≈ kgKG × 0,04) × 1,3

Im klinischen Alltag hat sich die Gabe von 3 g Fibrinogen bewährt.

FVIII-, FVIII-vWF- und FIX-Konzentrate können bei gegebener Indikation auch über mehrere Tage kontinuierlich infundiert werden, wodurch eine Reduktion der Gesamtdosis bei gleicher Wirksamkeit möglich ist. Die Dosis beginnt mit 200–500 IE/h und wird entsprechend den Ergebnissen der Laborkontrollen korrigiert (Schramm u. Scharer 2000).

50.4.5 Nebenwirkungen

Allergische und anaphylaktische Reaktionen können nach Applikation aller Faktorenkonzentrate einschließlich rekombinanter Präparate auftreten und sind sehr selten. Klinische Zeichen sind Fieber, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Urtikaria, Übelkeit, Erbrechen, Unruhe, Stridor, Tachykardie, Hypotension und Herz-Kreislauf-Versagen.

Hemmkörper gegen bestimmte Gerinnungsfaktoren treten insbesondere bei Patienten mit schweren Mangelzuständen nach entsprechender Substitution auf und sind bei Hämophilie A mit einer Prävalenz von bis zu 41% am häufigsten (Gouw et al. 2007). Eine genetische Disposition ist gesichert. Ob rekombinante oder hochgereinigte, aus Plasma hergestellte FVIII-Konzentrate das Risiko für die Bildung von Hemmkörpern gegenüber vWF-haltigen FVIII-Konzentraten aus Plasma erhöhen, ist bis dato nicht bewiesen und Gegenstand kontroverser Diskussionen (Ettingshausen u. Kreuz 2006; Gouw et al. 2007a).

PPSB-Präparate haben arterielle und venöse Thromboembolien und eine DIC ausgelöst. Obwohl derartige der Verabreichung von PPSB zugeschriebene Komplikationen seit 2002 nicht mehr auftraten (Preston et al. 2002), sollte den Anwendern dieses potenzielle Risiko bewusst bleiben.

Der geringe Gehalt an unfractioniertem Heparin in PPSB kann eine heparininduzierte Thrombozytopenie auslösen bzw. verschlimmern.

Die verfügbaren Faktorenkonzentrate beinhalten – die Vermeidung von Fabrikationsfehlern vorausgesetzt – kein Risiko der Übertragung derzeit bekannter, transfusionsmedizinisch relevanter Viren und Prionen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die zur Vermeidung der Übertragung von Infektionserregern und Prionen angewendeten Maßnahmen (► Kap. 50.4.2, Übersicht) versagen, wenn neue, bislang unbekannte Viren und Prionen auftreten.

50.4.6 Dokumentationspflicht

Für alle Faktorenkonzentrate einschließlich der gentechnisch hergestellten Präparate besteht patienten- und produktbezogene Chargendokumentationspflicht gemäß § 14 Transfusionsgesetz.

Literatur

- Aledort LM, Haschmeyer R, Petterson H and the Orthopaedic Outcome Study Group (1994) A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor VIII-deficient haemophiliacs. *J Intern Med* 236: 391–399
- Anwar R, Miloszewski KJA (1999) Factor XIII deficiency. *Brit J Haematol* 107: 468–484
- Astermark J, Morado M, Rocino A et al. (2006) Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 12: 363–371
- Berntorp E (2006) Prophylaxis and treatment of bleeding complications in von Willebrand disease type 3. *Semin Thromb Hemost* 32: 621–625
- Blome M, Isgro F, Kiessling AH et al. (2005) Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost* 93: 1101–1107
- Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA et al. (2004) The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 10: 593–628

- Bolton-Maggs PH, Wensley RT, Kernoff PBA et al. (1992) Production and therapeutic use of a factor XI concentrate from plasma. *Thromb Haemost* 67: 314–319
- Brackmann HH, Gormsen J (1977) Massive factor VIII infusion in haemophilic patients with factor VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 2: 933
- Bregenzer N, Caesar I, Andus T et al. (1999) Lack of clinical efficacy of additional factor XIII treatment in patients with steroid refractory colitis. *Z Gastroenterol* 37: 999–1004
- Bryant BJ, Klein HG (2007) Pathogen inactivation. The definitive safeguard for the blood supply. *Arch Pathol Lab Med* 131: 719–733
- Burnouf T (2007) Modern plasma fractionation. *Transfus Med Rev* 21: 101–117
- Burnouf T, Padilla A (2006) Current strategies to prevent transmission of prions by human plasma derivatives. *Transfus Clin Biol* 13: 320–328
- Burnouf-Radosevich M, Burnouf T (1992) A therapeutic highly purified factor XI concentrate from human plasma. *Transfusion* 32: 861–856
- Canonico S (2003) The use of human fibrin glue in the surgical operations. *Acta Bio Medica* 74(Suppl 2): 21–25
- Carcao MD, Aledort L (2004) Prophylactic factor replacement in hemophilia. *Blood Rev* 18: 101–113
- Chandler WL, Patel MA, Gravelle L et al. (2001) Factor XIIIa and clot strength after cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 12: 101–108
- Cohn EJ, Oncley JL, Strong LE, Hughes WL, Armstrong SH (1944) Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. I. The characterization of the protein fractions of human plasma. *J Clin Invest* 23: 417–432
- Desmesmay K, Tissot E, Bulabois CE et al. (2002) Factor XIII replacement in stem-cell transplant recipients with severe hemorrhagic cystitis: a report of four cases. *Transplantation* 74: 1190–1192
- Egbring R, Seitz R, Gürten GV et al. (1988) Bleeding complications in heterozygotes with congenital factor XIII deficiency. In: Mossesson ME et al. (eds) *Fibrinogen 3. Biochemistry, biological functions, gene regulation and expression*. Amsterdam: Elsevier 341–346
- Ettingshausen CE, Kreuz W (2006) Recombinant vs. plasma-derived products, especially those with intact VWF, regarding inhibitor development. *Haemophilia* 12(Suppl 6): 102–106
- Fischer K, van der Bom JG, Molho G et al. (2002) Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia* 8: 745–752
- Gazzard BG, Henderson JM, Williams R (1975) The use of fresh frozen plasma or a concentrate of factor IX as replacement therapy before liver biopsy. *Gut* 621–625
- Greinacher A, Kiefel V, Klüter H, Kroll H, Pötsch B, Riess H (2006) Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion der Thrombozyten-Arbeitsgruppe der DGTI, GTH und DGHO. *Transfus Med Hemother* 33: 528–543
- Gringeri A, Mannucci PM, Italian Association of Haemophilia Centres (2005) Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 11: 611–619
- Gödje O, Gallmeier U, Schelian M, Grünewald M, Mair H (2005) Coagulation factor XIII reduces postoperative bleeding after coronary surgery with extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 54: 26–33
- Gödje O, Haushofer M, Lamm P, Reichart B (1998) The effect of factor XIII on bleeding in coronary surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 46: 263–267
- Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H (2007a) Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 109: 4648–4654
- Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G et al. (2007b) Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 109: 4693–4697
- Hellstern P, Halbmayer WM, Köhler M, Seitz R, Müller-Berghaus G (1999) Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications, and risks: a task force summary. *Thromb Res* 95(Suppl 1): S3–S6
- Hoots WK, Nugent DJ (2006) Evidence for the benefits of prophylaxis in the management of hemophilia A. *Thromb Haemost* 96: 433–440
- Julien D, Souillet HL, Faure M, Claudy A (1998) Coagulation factor XIII in scleroderma. *Eur J Dermatol* 8: 231–234
- Karges HE, Metzner HJ (1996) Therapeutic factor XIII preparations and perspectives for recombinant factor XIII. *Semin Thromb Hemost* 22: 427–436
- Kessler CM (2006) Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate: where are the evidence-based data? *J Thromb Haemost* 4: 963–966
- Kistler P, Nitschmann H (1962) Large-scale production of human plasma fractions. Eight years experience with the alcohol fractionation procedure of Nitschmann, Kistler and Lergier. *Vox Sang* 7: 414–424
- Kouides PA, Kulzer L (2001) Prophylactic treatment of severe factor X deficiency with prothrombin complex concentrate. *Haemophilia* 7: 220–223
- Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K et al. (2005) Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. *Transfus Apheresis Sci* 32: 247–253
- Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, Tinkoff G, Blatt PM (2006) Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 4: 967–970
- Lechler E (1999) Use of prothrombin complex concentrates for prophylaxis and treatment of bleeding episodes in patients with hereditary deficiency of prothrombin, factor VII, factor X, protein C, protein S, or protein Z. *Thromb Res* 95(Suppl 1): S39–S50
- Lobel JS, Majumdar S, Kovats-Bell S (2004) Successful prophylactic treatment for bleeding in a girl with severe hereditary prothrombin deficiency using a prothrombin complex concentrate (Bebulin® VH). *J Pediatr Hematol Oncol* 26: 480–483
- Lorenz R, Kienast R, Otto U et al. (2003) Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15: 15–20
- Lorenz R, Olbert P, Born P (1996) Factor XIII in chronic inflammatory bowel disease. *Semin Thromb Hemost* 22: 451–455
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. (2007) Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 357: 535–544
- Mannucci PM (2004) Treatment of von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 351: 683–694
- Mannucci PM, Franchi F, Dioguardi N (1976) Correction of abnormal coagulation in chronic liver disease by combined use of fresh-frozen plasma and prothrombin complex concentrates. *Lancet* 2: 542–545
- Michiels JJ, van Vliet HH, Berneman Z et al. (2007) Intravenous DDAVP and factor VIII-von Willebrand factor concentrate for the treatment and prophylaxis of bleedings in patients with von Willebrand disease types 1, 2 and 3. *Clin Appl Thromb Hemost* 13: 14–34
- Peyvandi F, Haertel S, Knaub S, Mannucci PM (2006) Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia of hypofibrinogenemia. *J Thromb Haemost* 4: 1634–1637
- Plug I, van der Bom JG, Peters M et al. (2004) Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972–2001. *Blood* 104: 3494–3500
- Poon MC (2001) Use of recombinant factor VIIa in hereditary bleeding disorders. *Curr Opin Hematol* 8: 312–318

- Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S (2002) Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Brit J Haematol* 116: 619–624
- Royal S, Schramm W, Berntorp E et al. (2002) Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia* 8: 44–50
- Scharrer I (2005) Leberzirrhose und Gerinnungsstörungen. *Hämostaseologie* 25: 205–208
- Schexneider KI (2004) Fibrin sealants in surgical or traumatic hemorrhage. *Curr Opin Hematol* 11: 232–326
- Schimpf K, Fischer B, Rothmann P (1977) Hemophilia A prophylaxis with factor VIII concentrate in a home-treatment program: a controlled study. *Scand J Haematol Suppl* 30: 79–80
- Schopgen G, Bonik K, Rosenkranz G (1994) Fibrinogensubstitution mit Haemocompletan HS. *Hämostaseologie* 14: 140–148
- Schramm W, Scharrer I (2000) Konsensus Empfehlungen zur Hämostasebehandlung in Deutschland. GTH Hämostasekommission, update 1999. *Hämostaseblätter* 34: 62–65
- Spence RK, Mintz PD (2005) Transfusion in trauma, surgery and critical care. In: Mintz PD (ed) *Transfusion therapy*. Bethesda: AABB Press, p 203–241
- Steen Carlsson K, Hojgard S, Glomstein A et al. (2003) On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden. *Haemophilia* 9: 555–566
- Tengborn L, Berntorp E (1998) Continuous infusion of factor IX concentrate to induce immune tolerance in two patients with haemophilia B. *Haemophilia* 4: 56–59
- Tosetto A, Rodeghiero F, Gatto E, Manotti C, Poli T (1995) An acquired hemorrhagic disorder of fibrin crosslinking due to IgG antibodies to FXIII, successfully treated with FXIII replacement and cyclophosphamide. *Am J Hematol* 48: 34–39
- Van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG, Rosendaal G, Mauser-Bunschoten EP (2002) Effects of prophylactic treatment regimens in children with severe haemophilia: a comparison of different strategies. *Haemophilia* 8(Suppl 2): 43–46
- Venturi C, Zendri E, Santini M et al. (2004) Scaredema of Buschke: remission with factor XIII treatment. *Int J Tissue React* 26: 25–28
- Vigué B, Ract C, Tremey B et al. (2007) Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med* 33: 721–725
- Wettstein P, Haeberli A, Stutz M et al. (2004) Decreased factor XIII availability for thrombin and early loss of clot firmness in patients with unexplained intraoperative bleeding. *Anesth Analg* 99: 1564–1569

50.5 Aktivierte Gerinnungsfaktoren

C. von Heymann

➤ Einleitung

Die derzeit auf dem deutschen Markt zugelassenen aktivierten Gerinnungsfaktoren sind rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa) und aktiviertes Prothrombinkomplexpräparat (FEIBA = »factor eight inhibitor bypassing activity«). Rekombinanter aktivierter Faktor VII ist als NovoSeven® (NovoNordisk, Bagsvard, Dänemark) erhältlich und enthält als einzigen Gerinnungsfaktor aktivierten Faktor VII. Die Produktion basiert auf einer mit humanem FVII-Gen transfizierten Babyhamster-Nierenzellbank. Der Herstellungsprozess unterläuft mehrere Reinigungs- und Virusinaktivierungsschritte, während dessen eine Autoaktivierung von rFVII zu rFVIIa eintritt. Seit Beginn 2009 ist raumtemperaturstabiler (bis max. 25°C) rFVIIa auf dem Markt verfügbar, welches für 2 Jahre haltbar ist.

Das aktivierte Prothrombinkomplexpräparat, welches als FEIBA NF® (Baxter BioScience) auf dem deutschen Markt angeboten wird, enthält die aktivierten Faktoren II, VII, IX und X und wird aus dem Kryopräzipitat von humanem Spenderplasma hergestellt. Die primär im Spenderplasma nicht aktiviert vorliegenden Faktoren II, VII, IX und X werden durch Oberflächenkontakt aktiviert.

50.5.1 Rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa)

Wirkmechanismus

Das Modell der zellbasierten Hämostase erklärt die physiologische Bedeutung von aktiviertem Faktor VII und den Wirkmechanismus von rFVIIa (Hoffman u. Monroe 2001). Dieses Modell der physiologischen Gerinnung differenziert sich in unterschiedliche Schritte:

1. Wird durch eine Verletzung der physiologischen endothelialen Barriere subendotheliales Gewebe mit Gewebefaktor (Tissue Factor = TF) freigelegt, erfolgt die Bildung eines Komplexes aus FVIIa und TF und damit die Aktivierung des Gerinnungssystems. Der Komplex aus TF-FVIIa aktiviert FX und seinen Kofaktor FV zu FXa und FVa, die als Prothrombinasekomplex Prothrombin zu Thrombin aktivieren.

2. Thrombin aktiviert die am Ort der Verletzung adhärenen Thrombozyten und ferner die Faktoren IX, XI und XIII sowie die Kofaktoren V und VIII.
3. Die aktivierten Gerinnungsfaktoren binden an Phospholipidstrukturen auf der Oberfläche der Thrombozyten und induzieren durch eine schrittweise Aktivierung von zunächst FX (Tenasekomplex, FVIIIa und FIXa) und dann Prothrombin (Prothrombinasekomplex) die Bildung einer großen Menge Thrombin (»thrombin burst«). Dies führt zur Bildung eines stabilen Fibringerinnsels, welches durch parallel aktivierten FXIII und thrombinaktivierbaren Fibrinolyseinhibitor (TAFI) stabilisiert und gegen fibrinolytischen Abbau geschützt wird.

Therapeutische Gabe von rFVIIa

Unter physiologischen Bedingungen zirkulieren nur Spuren von FVIIa und TF im Blut, sodass es zu keiner nennenswerten Gerinnungsaktivierung kommt. Die therapeutische Gabe von rFVIIa erhöht die FVIIa-Konzentration kurzfristig auf ein Vielfaches der normalen physiologischen Konzentration. Dies ermöglicht, dass TF mit FVIIa komplexieren kann, was eine auf den Ort der Verletzung begrenzte Aktivierung des Gerinnungssystems bewirkt.

Das Anheben der rFVIIa-Konzentration auf supraphysiologische Spiegel, die eher als »pharmakologische« Therapie und nicht als Substitutionsbehandlung eines mangelnden Gerinnungsfaktors angesehen werden muss, ist die Voraussetzung, dass rFVIIa mit geringerer Affinität an aktivierte Thrombozyten anbindet und hier unabhängig von der Anwesenheit von TF, FVIIIa und FIXa die Aktivierung von FX zu FXa einleitet. Infolgedessen kann eine Thrombinbildung auch bei Mangel an Faktor-IXa-VIIIa-Komplex oder Faktor-Va-Xa-Komplex eingeleitet werden. Da FVIIa eine nur geringe Affinität zu aktivierten Thrombozyten aufweist, ist eine supraphysiologische (»pharmakologische«) Dosierung von rFVIIa erforderlich, um eine Bindung an Thrombozyten mit nachfolgendem »thrombin burst« zu induzieren.

Die Tatsache, dass FVIIa nahezu keine Affinität zu ruhenden Thrombozyten hat, könnte erklären, dass supraphysiologische Dosen von rFVIIa keine relevante systemische Gerinnungsaktivierung verursachen (Jurlander et al. 2001; Hedner u. Erhardtsen 2002).

Indikationen, Dosierung und Applikation Hemmkörperhämophilie

In Deutschland ist rFVIIa seit 1996 für die Behandlung der Hemmkörperhämophilie A und B sowie seit 2004 für die Behandlung der Thrombasthenie Glanzmann und des kongenitalen FVII-Mangels zugelassen.

In der Behandlung der Hemmkörperhämophilie werden eine Initial- und Erhaltungsdosis von 90 µg/kgKG emp-

fohlen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von rFVIIa sind Behandlungsintervalle von 2–3 h (in Einzelfällen auch kürzer) erforderlich, um eine rasche Blutstillung zu erzielen.

Falls eine Fortführung der Therapie erforderlich sein sollte, können die Behandlungsintervalle, solange eine Weiterbehandlung angezeigt ist, sukzessive auf 4–12 h erhöht werden (Hay et al. 1997; Lusher et al. 1998; Shapiro et al. 1998). Bei Kindern kann aufgrund der höheren Clearance als bei Erwachsenen (Villar et al. 2004) eine höhere Dosis notwendig sein (vgl. Übersicht).

Dosierung von rFVIIa zur Therapie der Hemmkörperhämophilie

- **Erwachsene:** Die empfohlene Dosis beträgt 90 (bis 120) µg/kgKG als Bolus in einem 2- bis 3-stündigen Zeitintervall bis zum Sistieren der Blutung.
- **Alternativ:** Die Hochdosistherapie mit einer einmaligen Gabe von 270 µg/kgKG rFVIIa ist für Erwachsene seit 2008 in Deutschland zugelassen (Young et al. 2008).
- **Kinder:** Aufgrund der kürzeren Halbwertszeit von rFVIIa (1,3–1,4 h vs. 2,3–2,9 h; Villar et al. 2004) kann eine Erhöhung der Bolusdosis auf 270 µg/kgKG erforderlich werden, welche die zur Blutstillung erforderliche Anzahl von niedriger dosierten Boli reduzieren kann (Kavakli et al. 2006; Santagostino et al. 2006).

Erworbene Hemmkörperhämophilie

Die erworbene Hemmkörperhämophilie ist eine seltene Erkrankung, bei der spontan Autoantikörper meist gegen FVIII oder FIX auftreten. Risikogruppen mit der höchsten Inzidenz sind Frauen in der postpartalen Phase und Menschen zu Beginn der siebten Lebensdekade. Die Inzidenz ist mit 0,2–1 pro 1.000.000 Patienten gering, aber die Mortalität mit bis zu 22% erheblich (Franchini et al. 2006).

Bei Auftreten von spontanen Blutungen oder flächhafter subkutaner und/oder muskulärer Einblutungen ist der richtungweisende Laborbefund eine verlängerte APTT und in der weiteren Abklärung ein positiver Plasmatauschtest. Die Diagnostik dieser Erkrankung ist erschwert durch die Tatsache, dass bei Fehlen klinischer Symptome nur die verlängerte APTT als richtungweisende Labordiagnostik besteht, welche v. a. in Notfallsituationen oder in der perioperativen Phase das Risiko birgt, fehlinterpretiert oder nicht erkannt zu werden. Für das Outcome der Patienten ist die rasche Diagnosestellung und Einleitung einer adäquaten Therapie entscheidend.

Cave

Ein besonderes Risiko besteht in der operativen Medizin, wenn die Therapie nicht vor dem operativen Eingriff eingeleitet und die erhöhte APTT mit gerinnungsaktivem Frischplasma (FFP) behandelt wurde, welches eine Boostierung der Autoantikörper mit Verschlechterung der Gerinnungssituation bewirkt (Abshire u. Kenet 2004).

Die Initialtherapie bei Blutungen bzw. vor Operationen besteht in der Gabe von hoch dosiertem humanem FVIII-Konzentrat bzw. rFVIIa in der Dosis für Patienten mit angeborener Hämophilie (90–120 µg/kg alle 2–3 h).

Thrombasthenie Glanzmann

Die Thrombasthenie Glanzmann (TG) ist gekennzeichnet durch einen dysfunktionalen oder fehlenden Glykoprotein-IIb-IIIa-Rezeptor auf der Thrombozytenoberfläche, was eine schwere Thrombozytenaggregations- und Gerinnselretraktionsstörung verursacht. Speziell für TG-Patienten, die bereits Antikörper gegen GP-IIb-IIIa-Rezeptoren aufweisen und damit als refraktär gegen Thrombozytenkonzentrate gelten, bzw. für Patienten, bei denen eine Autoantikörperbildung verhindert werden soll, ist eine alternative Therapie erforderlich. Für diese Indikation wird rFVIIa in einer 3-maligen Bolusgabe (80–120 µg/kgKG) im Abstand von 2 h empfohlen (Poon 2007).

Auch bei anderen angeborenen Thrombozytopathien (z. B. Bernard-Soulier-Syndrom, »storage pool disease«) ist rFVIIa erfolgreich in einer Dosierung von 90–120 µg/kgKG als Bolus eingesetzt worden. Wiederholungsdosen können bei einzelnen Patienten erforderlich sein (Almeida et al. 2003; Virchis et al. 2004).

Angeborener Faktor-VII-Mangel

Der angeborene FVII-Mangel ist eine seltene Koagulopathie und zeigt eine heterogene Blutungsneigung, die nicht linear aus der FVII-Restaktivität abgeleitet werden kann. Jedoch weisen aller Erfahrung nach homozygot erkrankte Patienten mit einer FVII-Aktivität <2% eine schwere klinische Blutungsneigung auf (Mariani et al. 2006). Im Unterschied zur pharmakologischen Therapie bei Hemmkörperhämophilie wird beim FVII-Mangel die Gabe von rFVIIa als Substitution eines fehlenden Gerinnungsfaktors betrachtet, sodass wesentlich geringere Dosierungen für die Blutstillung notwendig sind.

! Dosierung: Bei Aktivitäten <10% und klinischen Blutungszeichen sollte rFVIIa in einer Dosis von 15–30 µg/kgKG alle 6 h als Bolus verabreicht werden, bis die Blutung sistiert. Der Zeitabstand zum nächsten



Bolus kann im Verlauf der Therapie abhängig von der Blutungssymptomatik verlängert werden (Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 2003; Ingerslev et al. 1997; Mariani et al. 2006).

Auch bei Faktor-VII-Aktivitäten zwischen 10 und 30% mit einhergehender Blutung oder prophylaktisch bei positiver Blutungsanamnese ist die Gabe von rFVIIa in einer Dosierung von 15–30 µg/kgKG alle 6 h als Bolus zu empfehlen.

Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko kann rFVIIa auch prophylaktisch verabreicht werden.

Nicht indikationsgeschützte Einsatzgebiete

In einer Vielzahl von klinischen Situationen ist rFVIIa erfolgreich zur Therapie refraktärer Blutungen eingesetzt worden. Dieser Einsatz ist als »off label use« anzusehen und nicht durch eine zugelassene Indikation geschützt. Unterschiedliche noch nicht zugelassene Indikationen sind in der Vergangenheit in prospektiven Studien untersucht worden bzw. befinden sich gerade in klinischer Prüfung (Levy et al. 2006).

Spontane intrazerebrale Blutung

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie bei spontanen intrazerebralen Blutungen wurde eine signifikante Reduktion der 30-Tage-Mortalität und eine Verbesserung des neurologischen Status nach einer rFVIIa-Bolusgabe von 40, 80 oder 160 mg/kgKG festgestellt (Mayer et al. 2005). Thromboembolische Ereignisse als gemeinsamer Endpunkt betrachtet traten bei 7 mit rFVIIa behandelten Patienten versus 2 Patienten in der Placebogruppe auf (p=0,12). Eine bislang noch nicht publizierte Nachfolgestudie konnte jedoch keinen Unterschied in der 90-Tage-Mortalität nachweisen, sodass eine Zulassung des Medikaments für diese Indikation als unwahrscheinlich gelten kann.

Traumaassoziierte Blutungen

In einer placebokontrollierten Phase-II-Studie wurde der Effekt von rFVIIa in einer Dosis von 200 µg/kgKG, gefolgt von 2 weiteren Bolusgaben à 100 µg/kgKG nach 1 und 3 h bei schweren traumatischen Blutungen untersucht. Nach stumpfem Trauma wurde eine signifikante Reduktion des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten, der Häufigkeit von Massivtransfusionen und der Inzidenz eines »adult respiratory distress syndrome« (ARDS, Lungenversagen) im Vergleich zu Placebo beschrieben (Boffard et al. 2006). Eine Nachfolgestudie wurde jedoch vorzeitig beendet, sodass Stellenwert, Timing und Dosis von rFVIIa in der traumaassoziierten Blutung weiterhin unklar sind.

Thromboembolische Ereignisse und andere unerwünschte Wirkungen traten unter rFVIIa und Placebo gleich häufig auf. In einer europäischen Empfehlung zum Einsatz von rFVIIa wird als Voraussetzung für die Gabe von

rFVIIa bei Traumatpatienten ein Fibrinogenwert von ≥ 50 (besser ≥ 100) mg/dl, eine Thrombozytenzahl ≥ 50.000 (besser ≥ 100.000) $\times 10^9/L$ und einen pH-Wert $\geq 7,2$ vertreten (Spahn et al. 2007).

Postpartale Blutungen

Postpartale Blutungen stellen durch ihre lebensbedrohliche Intensität, die in Notfällen nur durch eine Hysterektomie erfolgreich behandelt werden kann, eine besondere klinische Situation dar.

! In einer Reihe von Fallserien konnte die Gabe von rFVIIa gegenüber einer Standardtherapie refraktäre Nachblutungen stillen (Hollnberger et al. 2005) bzw. die Blutungsneigung reduzieren bis eine arterielle Embolisation die definitive Blutstillung erzielte (Ahonen u. Jokela 2005).

Bei 5 von 15 Patientinnen aus beiden Fallserien wurde eine Hysterektomie zur Kontrolle der Blutung erforderlich, während bei 4 von 15 Patientinnen eine selektive Angiographie und Embolisation zur Blutstillung durchgeführt wurde. Die Bolusdosierungen betragen 20–120 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$, es waren 1–2 Boli erforderlich.

Leberchirurgie und Lebertransplantation

Leberteileresektionen sowie Lebertransplantationen gehen regelhaft mit der Gabe von Blutprodukten einher, sodass die Frage nach medikamentöser Verbesserung der Hämostase und Vermeidung von Blutprodukten aus medizinischer Sicht gerechtfertigt erscheint. Die prophylaktische Gabe von 20 und 80 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ rFVIIa wurde bei Leberteileresektionen in einer placebokontrollierten, randomisierten Studie untersucht (Lodge et al. 2005). Der primäre Zielparame-ter war der perioperative Bedarf an Erythrozytenkonzentraten und der intraoperative Blutverlust. Die prophylaktische Administration von rFVIIa führte in keiner der verwendeten Dosierungen zu einer signifikanten Reduktion des Blutverlustes (1.422 ml für Placebo, 1.372 ml mit 20 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ rFVIIa und 1.073 ml mit 80 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ rFVIIa ($p = 0,07$)). Auch die Anzahl transfundierter Patienten konnte nicht reduziert werden (37% in der Placebogruppe, 41% in der Gruppe mit 20 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ und 25% in der Gruppe mit 80 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$), ebenso wenig der mittlere Erythrozytenkonzentratbedarf pro Patient.

Nicht ganz zu Unrecht wurde das Design der Studie kritisiert, welches die Gabe von rFVIIa vor Hautschnitt vorsah, sodass zum Zeitpunkt des größten Blutverlusts (während der Leberparenchyddissektion, die in der Regel 2–2,5 h nach Hautschnitt durchgeführt wird) keine ausreichenden Wirkspiegel von rFVIIa mehr bestanden haben dürften.

Bei orthotoper Lebertransplantation wurde in einem randomisierten kontrollierten Studiendesign die prophylaktische Gabe von 60 und 120 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ rFVIIa gegen Placebo in Hinsicht auf den postoperativen Transfusionsbe-

darf untersucht (Lodge et al. 2005). Der Transfusionsbedarf in den rFVIIa-Gruppen war nicht unterschiedlich zu dem der Placebogruppe (p jeweils $>0,05$):

- Erythrozytenkonzentrate: 8,2 in der Placebogruppe, 7,0 in der Gruppe mit 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ rFVIIa und 6,3 in der Gruppe mit 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ rFVIIa;
- FFP: 11,0 in der Placebogruppe, 9,4 in der Gruppe mit 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ rFVIIa und 11,9 in der Gruppe mit 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ rFVIIa;
- Thrombozytenkonzentrate: 141,7 ml in der Placebogruppe, 81,7 ml in der Gruppe mit 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ rFVIIa und 170,6 ml in der Gruppe mit 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ rFVIIa.

Thromboembolische Komplikationen waren nicht unterschiedlich zwischen den Studiengruppen (10 in der Placebogruppe, 19 in der Gruppe mit 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ rFVIIa und 12 in der Gruppe mit 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ rFVIIa). Lediglich die Anzahl der Patienten, die nicht transfundiert wurden, war in der rFVIIa-Gruppe signifikant geringer (Placebo: 0/61, 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ rFVIIa: 6/62 und 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ rFVIIa: 4/56, $p=0,0331$).

Postoperative Blutungen in der Herzchirurgie

Nach herzchirurgischen Operationen treten bei 3–5% der Patienten Blutungen auf, die eine operative Revision erfordern (Moulton et al. 1996). Diese hohe Blutungsneigung hat mit den komplexen Veränderungen des Gerinnungssystems nach Anschluss an die extrakorporale Zirkulation (HLM = Herz-Lungen-Maschine) zu tun und ist mit einem hohen Verbrauch an Fremdblutprodukten verbunden.

Die Prophylaxe und Therapie refraktärer Blutungen nach herzchirurgischen Operationen mit rFVIIa ist bislang nur in wenigen kontrollierten Studien untersucht worden: Ekert und Mitarbeiter (2006) untersuchten in einer prospektiven randomisierten und placebokontrollierten Studie den Effekt einer prophylaktischen Gabe von 40 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ nach Abgang von der HLM auf die Zeit bis zum Thoraxverschluss und den Transfusionsbedarf nach kinderherzchirurgischen Operationen. Die Zeit bis zum Thoraxverschluss war in der rFVIIa-Gruppe mit 98,8 vs. 55,3 min in der Placebogruppe signifikant länger ($p=0,026$). Der Transfusionsbedarf während und nach der Operation war zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich ($p=0,15$ und $p=0,45$). Nebenwirkungen und thromboembolische Komplikationen waren nicht unterschiedlich zwischen den Studiengruppen.

In der Erwachsenenherzchirurgie liegen bislang aus einer Studie prospektiv randomisierte Daten vor. Diprose und Mitarbeiter (2005) untersuchten 20 Patienten, die sich einem komplexen kardiochirurgischen Eingriff ohne aortokoronaren Bypass unterzogen. Im Rahmen eines prädefinierten Studienprotokolls wurden die Patienten mit einer einmaligen Dosis von 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ rFVIIa oder Placebo behandelt. In der Intention-to-Treat-(ITT-)Analyse wurden 3

Patienten in der rFVIIa-Gruppe und 8 in der Kontrollgruppe transfundiert ($p=0,07$) bei einem Blutverlust von im Median 330 ml (185–855 ml) versus 635 ml (300–965 ml; $p=0,21$). Ein Patient in der rFVIIa-Gruppe wurde auf chirurgischen Wunsch hin nicht nach Protokoll behandelt, sodass die Per-Protokoll-(PP-)Analyse 2 transfundierte Patienten in der rFVIIa-Gruppe versus 8 Patienten in der Kontrollgruppe ergab ($p=0,037$). Der Gesamttransfusionsbedarf zeigte in der ITT-Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (105 vs. 74 Transfusionseinheiten [TE], $p=0,052$), während in der PP-Analyse ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte (105 vs. 13 TE, $p=0,011$).

Zwei Fallserien mit historischen Kontrollgruppen beschrieben eine signifikante Reduktion von Blutverlust und Transfusionsbedarf nach Gabe von rFVIIa im Vergleich zur Kontrollgruppe (Karkouti et al. 2005; Romagnoli et al. 2006). Die verabreichten Dosen betragen im Mittel 62 µg/kg (Karkouti et al. 2005) und im Median 17 µg/kg. In Hinblick auf die Sicherheit der Therapie zeigten die Gruppen in der Untersuchung von Karkouti keine Unterschiede bis auf eine erhöhte Rate an Nierendysfunktion in der rFVIIa-Gruppe (15 vs. 6 Patienten, $p<0,05$). Romagnoli und Mitarbeiter beobachteten eine höhere Gesamtanzahl an Komplikationen (5 vs. 3 Patienten, $p=0,0006$), darunter 2 Schlaganfälle in der rFVIIa-Gruppe.

Eine weitere retrospektive kontrollierte Kohortenstudie zeigte in der Intragruppenanalyse der mit rFVIIa-behandelten Patienten (mediane Dosis: 60 µg/kgKG) eine signifikante Reduktion von Drainageverlust (1.805 ml vs. 1.340 ml, $p=0,032$) und Transfusionsbedarf nach rFVIIa-Therapie (p jeweils $<0,05$; von Heymann et al. 2005). Dieses Ergebnis war jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe (Intergruppenanalyse) nicht unterschiedlich (Drainageverlust: rFVIIa-Gruppe 1.340 ml vs. 595 ml, $p=0,140$; Erythrozytenkonzentrate: rFVIIa-Gruppe 4 vs. 2,6 E, $p=0,44$; Frischplasma: rFVIIa-Gruppe 3,9 vs. 1,9 E, $p=0,06$). Thrombozytenkonzentrate wurden signifikant seltener in der Kontrollgruppe transfundiert (rFVIIa-Gruppe: 1,0 vs. 0,5 E, $p=0,04$).

Thromboembolische Komplikationen wurden in keiner Studiengruppe beobachtet. Die Autoren schlussfolgerten, dass rFVIIa als Ultima Ratio bei refraktären Blutungen nach herzchirurgischen Operationen keinen Vorteil gegenüber einer konventionellen hämostatischen Therapie aufwies.

! Zusammenfassend kann für die Anwendung von rFVIIa in der Herzchirurgie gesagt werden, dass die überwiegende Anzahl von Fallberichten und Fallserien eine Reduktion von Blutverlust und Transfusionsbedarf berichtet, welche allerdings in der derzeit laufenden placebokontrollierten prospektiven randomisierten Multicenterstudie bestätigt werden muss.

Zur weiteren Beurteilung der Effektivität und Sicherheit der Therapie mit rFVIIa bei Off-Label-Anwendungen wird auf eine aktuelle europäische Empfehlung verwiesen (Vincent et al. 2006).

Antagonisierung medikamenteninduzierter Blutungen mit rFVIIa

Zu dieser Indikation existieren nur wenige Fallberichte oder kontrollierte Studien. In Einzelfällen ist der erfolgreiche Einsatz von rFVIIa in einer Dosis von 90–120 µg/kgKG bei Fondaparinux- oder Tirofiban-(GP-IIb-IIIa-Inhibitor-)induzierten Blutungen beschrieben worden (Huvers et al. 2005; Stepinska et al. 2002). Für Fondaparinux ist in einer kontrollierten Untersuchung an Freiwilligen gezeigt worden, dass die durch die s.c.-Gabe von 2,5 mg Fondaparinux verlängerten Gerinnungszeiten durch 90 µg/kgKG signifikant reduziert werden konnten (Bijsterveld et al. 2002).

Für die Therapie von Blutungen, die durch niedermolekulare Heparine oder direkte Thrombininhibitoren verursacht wurden, liegen bislang keine konsistenten Daten zur Wirksamkeit von rFVIIa vor, sodass zu dieser Indikation derzeit keine Empfehlung gegeben werden kann (Firozvi et al. 2006; Chan et al. 2003; Ng et al. 2003).

Nebenwirkungen

Wie bei anderen prokoagulatorisch wirkenden Substanzen auch sind Thromboembolien gefürchtete Nebenwirkungen dieser Therapie (Peerlinck u. Vermeylen 1999). Herstellerangaben zufolge sind im Zeitraum von Dezember 1995 bis Januar 2005 unabhängig von der Indikation 123 thromboembolische Komplikationen bezogen auf 680.245 in diesem Zeitraum ausgelieferte Standarddosen (90 µg/kgKG, 70 kgKG) gemeldet worden (1:5.360; Levy et al. 2006). In der Behandlung der Hemmkörperhämophilie sind thromboembolische Komplikationen selten beobachtet worden ($<1:25.000$ Standarddosierungen; Abshire u. Kenet 2004). In der Hochdosistherapie von 270 µg/kgKG bei Kindern (s.o.) wurde keine erhöhte Rate thromboembolischer Komplikationen im Vergleich zur Standarddosierung beschrieben (Kenet et al. 2003; Santagostino et al. 2006; Kavakli et al. 2006; Aledort 2004).

Bislang liegen nur wenige kontrollierte Daten zum thromboembolischen Risiko bei nicht zugelassenen Indikationen vor. O'Connell und Mitarbeiter (2006) beschrieben 185 Thromboembolien im Zusammenhang mit der Therapie mit rFVIIa, die vom 25. März 1999 bis 31. Dezember 2004 an die FDA gemeldet wurden.

In den beschriebenen, placebokontrollierten Multicenterstudien wurde keine signifikante Häufung von Thromboembolien in der Gruppe der mit rFVIIa-behandelten Patienten gefunden (Mayer et al. 2005; Boffard et al. 2006; Lodge et al. 2005a, 2005b). In der Herzchirurgie, die auf-

grund der hohen Inzidenz einer artherosklerotischen Grunderkrankung dieser Patienten als Risikoindikation gelten kann, wurde in einer risikoadjustierten Analyse von Patienten, die wegen refraktärer Blutung mit rFVIIa behandelt wurden, eine Odds-Ratio (OR, Risikowahrscheinlichkeitsverhältnis) für thromboembolische Komplikationen von 1,04 (95% CI: 0,60–1,81; $p=0,9$) beschrieben (Karkouti et al. 2006). Die Odds-Ratio für thromboembolische Komplikationen war signifikant niedriger (OR 0,41; 95% CI: 0,18–0,92; $p=0,03$), wenn die Therapie mit rFVIIa spät (nach Transfusion von 8 Erythrozytenkonzentraten) erfolgte.

Eine Metaanalyse von Fallberichten und -serien zum Einsatz von rFVIIa in der Allgemein- und Gefäßchirurgie sowie Urologie zeigte, dass das mittlere geschätzte Risiko für eine Thromboembolie nach rFVIIa-Gabe nicht unterschiedlich war zu den mit Placebo behandelten Patienten aus den Multicenterstudien in diesem operativen Gebiet (Placebo 5,97%, 95% CI: 0,85–11; 1% vs. rFVIIa 6,42%, 95% CI: 1,08–11,75%; OR: 0,806; 95% CI: 0,42–1,53; von Heymann et al. 2008).

Cave

Besondere Vorsicht ist bei der kombinierten Therapie von aktivierten Prothrombinkomplexpräparaten (FEIBA) und rFVIIa angeraten, da hier ein hohes Risiko für thromboembolische Komplikationen, v. a. in der operativen Medizin, zu bestehen scheint (Bui et al. 2001).

Bei der Behandlung therapierefraktärer Blutungsereignisse bei Hemmkörperhämophilien ist in Einzelfällen von einer komplikationsfreien kombinierten Therapie (Key et al. 2002) bzw. einer sequenziellen kombinierten Therapie (Schneidermann et al. 2007) berichtet worden.

Eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Mäuse-, Hamster- oder Rindereiweiß ist eine Gegenanzeige und stellt eine Kontraindikation dar.

50.5.2 Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA)

Wirkmechanismus

Bei der Hemmkörperhämophilie ist die Komplexbildung von FVIIIa und FIXa (Tenasekomplex) gestört, was nachfolgend in eine verminderte Aktivierung von FX einmündet, die für die Formation des Prothrombinasekomplexes (FXa:FVa) auf der Oberfläche von aktivierten Thrombozyten essenziell ist. Aus dieser mangelnden Faktorenaktivierung heraus kann am Ort der Gefäßverletzung keine ausreichende Menge an Thrombin gebildet werden, sodass

es zu keiner oder einer nur unzureichenden Fibringerinnungsbildung kommt.

FEIBA führt die aktivierten Faktoren des Prothrombin-komplexes (IIa, VIIa, IXa, Xa) zu, die auch bei unzureichender oder fehlender Aktivität von FVIII eine Thrombinbildung induzieren, die vergleichbar ist zu der von rFVIIa (Turecek et al. 2004). FEIBA kann minimale Spuren von FVIII und Phospholipiden enthalten, die potenziell antigen wirken können. Deren pathophysiologische Bedeutung ist nicht geklärt. Das Potenzial der Thrombinbildung auch bei Mangel an FVIII oder bei Vorliegen von Hemmkörpern ist die pharmakologische Basis für die Therapie der spontan oder bei einer angeborenen Hämophilie auftretenden Hemmkörper.

Indikationen, Dosierung und Applikation

Während zur Behandlung der Hämophilie je nach Konzentration der Faktoren FVIII-Konzentrat oder bei sehr milden Formen DDAVP gegeben werden, wird FEIBA seit mehr als 20 Jahren zur Therapie akuter Blutungen bei Hemmkörperhämophiliepatienten eingesetzt (Großmann et al. 2000).

! Die Initialdosis zur Behandlung akuter Blutungen von Kindern und Erwachsenen beträgt bei Low-Respondern (<5 BE) oder High-Respondern (>5 BE) je 100 E/kgKG, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 2-mal 100 E/kgKG pro Tag bis zum Sistieren der Blutung (Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 2003).

FEIBA wird in der Regel nicht zur Blutungsprophylaxe eingesetzt, auch wenn kürzlich von einer effektiven und sicheren prophylaktischen Therapie bei Kindern mit Hemmkörperhämophilie berichtet wurde.

Zur Hemmkörpereliminationstherapie durch Erzeugung einer Immuntoleranz wird in der Regel FVIII- oder FIX-Konzentrat eingesetzt.

Die klinische Wirksamkeit der Therapie mit FEIBA ist gut untersucht und zeigt eine hohe und vergleichbare Effektivitätsrate zu rFVIIa, das Auftreten von Blutungen bei Hemmkörperhämophilien zu behandeln. Es soll jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass in einer prospektiven Studie bei Hemmkörperhämophilien, die auf die initiale Therapie mit FEIBA refraktär waren, eine Blutstillung bei 75% der Patienten mit rFVIIa erzielt werden konnte.

Eine Indikation für die Anwendung von FEIBA in der operativen Medizin ohne Vorliegen einer Hemmkörperhämophilie ist nicht bekannt.

Nebenwirkungen

Wie bereits oben erwähnt, stellen thromboembolische Ereignisse unerwünschte und gefürchtete Komplikationen einer Therapie mit aktivierten Gerinnungsfaktoren dar.

! Auch für die Therapie mit FEIBA sind thromboembolische Komplikationen, z. B. Myokardinfarkte, berichtet worden.

Vergleicht man jedoch die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen von FEIBA mit denen von rFVIIa, wie von Aledort (2004) aus einem Pharmakovigilanzprogramm berichtet, scheint rFVIIa signifikant häufiger mit thromboembolischen Komplikationen assoziiert zu sein als FEIBA. Nach der Anwendung von rFVIIa wurden überwiegend zerebrale Infarkte und nach FEIBA vermehrt Myokardinfarkte beobachtet. Diese Ergebnisse müssen von Studien mit ausreichend großer Patientenzahl und prospektiv randomisiertem Studiendesign bestätigt werden, bevor kausale Schlussfolgerungen für den klinischen Alltag gezogen werden können.

Insgesamt kam eine Konsensuskonferenz im Jahr 2006 zu der Schlussfolgerung, dass zur Beurteilung der vergleichenden Sicherheit – und dies gilt auch für die Effektivität – der zur Verfügung stehenden Substanzen weitere prospektive randomisierte Studien erforderlich sind.

Kontraindikationen

Als Kontraindikationen gelten pathophysiologische Zustände, die mit einer bereits bestehenden Aktivierung des Gerinnungssystems einhergehen (z. B. Verbrauchskoagulopathie, akuter Myokardinfarkt). Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit sollte FEIBA nur nach kritischer Abwägung und im Notfall eingesetzt werden.

Aufgrund eines berichteten Todesfalls nach kombinierter Anwendung von FEIBA und rFVIIa in der operativen Medizin (Bui et al. 2001) sollten diese Substanzen nicht zusammen eingesetzt werden.

Literatur

Abshire T, Kenet G (2004) Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* 2: 899–909

Ahonen J, Jokela R (2005) Recombinant factor VIIa for life-threatening post-partum haemorrhage. *Br J Anaesth* 94: 592–595

Aledort LM (2004) Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *Thromb Haemost* 2: 1700–8

Almeida AM, Khair K, Hann I, Liesner R (2003) The use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorders. *Br J Haematol* 121, 477–481

Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, Berntorp E; FENOC Study Group (2007) A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 109: 546–51

Berntorp E, Shapiro A, Astermark J et al. (2006) Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 12 (Suppl 6): 1–7

Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, Buller HR, Levi M (2002) Ability of recombinant factor VIIa to

reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 106: 2550–4

Boffard KD, Riou B, Warren B et al. and the NovoSeven Trauma Study Group (2005) Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 59: 8–15

Bui JD, Despotis GD, Trulock EP, Patterson GA, Goodnough LT (2002) Fatal thrombosis after administration of activated prothrombin complex concentrates in a patient supported by extracorporeal membrane oxygenation who had received activated recombinant factor VII. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124: 852–4

Chan S, Kong M, Minning DM, Hedner U, Marder VJ (2003) Assessment of recombinant factor VIIa as an antidote for bleeding induced in the rabbit by low molecular weight heparin. *J Thromb Haemost* 1: 760–5

Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, Gill R (2005) Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Br J Anaesth* 95: 596–602

Ekert H, Brizard C, Evers R, Cochrane A, Henning R (2006) Elective administration of low dose recombinant activated factor VII (rFVIIa) in cardiopulmonary bypass surgery for congenital heart disease does not shorten time to chest closure or reduce blood loss or need for transfusions: a randomized, double-blind, parallel group, placebo controlled study of rFVIIa and standard haemostatic replacement therapy versus standard haemostatic therapy. *Blood Coagul Fibrinol* 17: 389–95

Firozvi K, Deveras RA, Kessler CM (2006) Reversal of low-molecular-weight heparin-induced bleeding in patients with pre-existing hypercoagulable states with human recombinant activated factor VII concentrate. *Am J Hematol* 81: 582–9

Franchini M, Salvagno GL, Lippi G (2006) Inhibitors in mild/moderate haemophilia A: an update. *Thromb Haemost* 96: 113–8

Girolami A, Randi ML, Ruzzon E, Zanon E, Girolami B (2005) Myocardial infarction, other arterial thrombosis and invasive coronary procedures, in haemophilia B: a critical evaluation of reported cases. *J Thromb Thrombolysis* 20: 43–6

Hay CR, Negrier C, Ludlam CA (1997) The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost* 78: 1463–1467

Hedner U, Erhardtsen E (2002) Potential role of rhFVIIa in transfusion medicine. *Transfusion* 42: 114–124

Hoffman M, Monroe DM (2001) A cell based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 88: 958–65

Hollnberger H, Gruber E, Seelbach-Goebel B (2005) Major Post-Partum Hemorrhage and Treatment with Recombinant Factor VIIa. *Anesth Analg* 101: 1186–1187

Huvers F, Slappendel R, Benraad B, van Hellemond G, van Kraaij M (2005) Treatment of postoperative bleeding after fondaparinux with rFVIIa and tranexamic acid. *Neth J Med* 63: 184–6

Ingerslev J, Knudsen L, Hvid I, Tange MR, Fredberg U, Snejpen O (1997) Use of recombinant factor VIIa in surgery in factor-VII-deficient patients. *Haemophilia* 3: 215–18

Jurlander B, Thim L, Klausen N et al. (2001) Recombinant activated factor VII (rhFVIIa): Characterisation, manufacturing and clinical development. *Sem Thromb Haemost* 27: 373–383

Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardtsen E, Abrams Z, Kenet G (2006) Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost* 95: 600–5

- Karkouti K, Yau TM, Riazi S et al. (2006) Determinants of complications with recombinant factor VIIa for refractory blood loss in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 53: 802–9
- Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN et al. (2005) Recombinant factor VIIa for intractable blood loss after cardiac surgery: a propensity score-matched case-control analysis. *Transfusion* 45: 26–34
- Kenet G, Lubetzka A, Luboshitz J, Martinowitz U (2003) A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant activated factor VII (NovoSeven). *J Thromb Haemost* 1: 450–455
- Key NS, Christie B, Henderson N, Nelsestuen GL (2002) Possible synergy between recombinant factor VIIa and prothrombin complex concentrate in hemophilia therapy. *Thromb Haemost* 88: 60–65
- Leissing CA, Becton DL, Ewing NP, Valentino LA (2007) Prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) reduces the frequency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia* 13: 249–55
- Levy JH, Fingerhut A, Brott T, Langbakke IH, Erhardtsen E, Porte RJ (2006) Recombinant factor VIIa in patients with coagulopathy secondary to anticoagulant therapy, cirrhosis, or severe traumatic injury: review of safety profile. *Transfusion* 46: 919–33
- Lodge JP, Jonas S, Jones RMet al. for the rFVIIa OLT Study Group (2005) Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl* 11: 973–9
- Lodge JP, Jonas S, Oussoultzoglou E et al. (2005) Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Anesthesiology* 102: 269–75
- Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, Joist JH, Smith H, Shapiro A, Laurian Y, Kasper CK, Mannucci PM (1998) A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. *Haemophilia* 4: 790–798
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K et al.; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial investigators (2005) Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 352: 777–85
- Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M (1996) Re-exploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111: 1037–46
- Ng HJ, Koh LP, Lee LH (2003) Successful control of postsurgical bleeding by recombinant factor VIIa in a renal failure patient given low molecular weight heparin and aspirin. *Ann Hematol* 82: 257–8
- Nurden AT, George JN (2001) Inherited abnormalities of the platelet membrane: Glanzmann Thrombasthenia, Bernard-Soulier-Syndrome, and other disorders. In: Colman R (ed) *Haemostasis and Thrombosis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p 987 pp
- O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM (2006) Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 295: 293–8
- Peerlinck K, Vermeylen J (1999) Acute myocardial infarction following administration of recombinant activated factor VII (Novo Seven) in a patient with haemophilia A and inhibitor. *Thromb Haemost* 82: 1775–6
- Poon MC (2007) The evidence for the use of recombinant human activated factor vii in the treatment of bleeding patients with quantitative and qualitative platelet disorders. *Transfus Med Rev* 21: 223–36
- Romagnoli S, Bevilacqua S, Gelsomino S, Pradella S, Ghili L, Rostagno C, Gensini GF, Sorbara C (2006) Small-dose recombinant activated factor VII (NovoSeven) in cardiac surgery. *Anesth Analg* 102: 1320–6
- Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM (2006) A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* 4: 367–71
- Scharrer I, Großmann R (2000) Erworbene Hemmkörper-Hämophilie. *Anästhesist* 49: 34–42
- Schneiderman J, Rubin E, Nugent DJ, Young G (2007) Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors: update of our previous experience. *Haemophilia* 13: 244–8
- Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA (1998) Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven®) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 80: 773–778
- Spahn DR, Cerny V, Coats TJ et al.; Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma (2007) Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care* 11: R17
- Stepinska J, Banaszewski M, Konopka A, Szajewski T (2002) Activated recombinant factor VII (rFVIIa) in bleeding management after therapy with IIb/IIIa-inhibitor tirofiban. *Thromb Haemost* 87: 355–6
- Turecek PL, Varadi K, Keil B, Negrier C, Berntorp E, Astermark J, Bordet JC, Morfini M, Linari S, Schwarz HP (2003) Factor VIII inhibitor-bypassing agents act by inducing thrombin generation and can be monitored by a thrombin generation assay. *Pathophysiol Haemost Thromb* 33: 16–22
- Villar A, Aronis S, Morfini M, Santagostino E, Auerswald G, Thomsen HF, Erhardtsen E, Giangrande PLF (2004) Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia* 10: 352–359
- Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR (2006) Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding – a European perspective. *Crit Care* 10(4): R120
- Virchis A, Hughes C, Berney S (2004) Severe gastrointestinal hemorrhage responding to recombinant factor VIIa in a Jehovah's witness with refractory immune thrombocytopenia. *Haematology J* 5: 281–282
- von Heymann C, Jonas S, Spies C, Wernecke KD, Ziemer S, Janssen D, Koscielny J (2008) Recombinant activated factor VIIa for the treatment of bleeding in major abdominal surgery including vascular and urological surgery: a review and meta-analysis of published data. *Crit Care* 12: R14
- von Heymann C, Redlich U, Jain U et al. (2005) Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after cardiac surgery—a retrospective analysis of safety and efficacy. *Crit Care Med* 33: 2241–6
- Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (Hrsg.) (2003) Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten, 3. überarbeitete Aufl. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, S 134
- Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis S (2008). Single 270 microg kg(-1)-dose rFVIIa vs. standard 90 microg kg(-1)-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. *Haemophilia*;14:287-94.

50.6 Thrombozytenkonzentrate

A. Greinacher

➤ Einleitung

Thrombozytentransfusionen werden zur Prophylaxe und Therapie von thrombozytär bedingten Blutungen eingesetzt. Die Indikationsstellung ist abhängig von Thrombozytenzahl und -funktion, der Blutungsneigung, dem Blutungsrisiko sowie der Grunderkrankung. Für die Indikation zur Thrombozytentransfusion hat die klinische Blutungsneigung die größte Bedeutung. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen der Thrombozytentransfusion sind die Alloimmunisierung, schwere Transfusionsreaktion bei bakterieller Kontamination, Übertragung von pathogenen Viren und die transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI). Die klinischen Auswirkungen der Immunmodulation durch Thrombozytentransfusionen sind unklar.

50.6.1 Präparate

Thrombozytenkonzentrate (TK) werden entweder aus Vollblutspenden oder durch Thrombozytapherese von gesunden Blutspendern gewonnen. Das Pool-TK besteht aus den Thrombozyten von 4–6 Vollblutspenden und enthält 240 bis 360×10^9 Thrombozyten in 200–350 ml Plasma oder einer Mischung aus ca 40% Plasma und 60% Plasmaersatzlösung. Das Apheresethrombozytenkonzentrat enthält in der Regel 200 bis 400×10^9 Thrombozyten in etwa 200–300 ml Plasma eines Einzelspenders. Im TK ist eine geringe Menge von Erythrozyten ($<3 \times 10^9$) vorhanden. Der Gehalt an Restleukozyten liegt unterhalb von 1×10^6 pro TK.

Nach Transfusion verteilen sich die übertragenen Thrombozyten im Blut und in der Milz. Die Wiederfindungsrate (Recovery) im peripheren Blut liegt deshalb bei etwa 60–70%. Die Recovery ist bei fehlender Milz entsprechend höher bzw. bei Hypersplenismus niedriger. Eine verringerte Recovery findet man ebenfalls bei erhöhtem Thrombozytenverbrauch (z. B. bei Sepsis, disseminierter intravasaler Gerinnung, Antikörperbildung gegen thrombozytäre Antigene).

Frische, nicht aktivierte Thrombozyten eines Blutspenders lassen sich nach Transfusion etwa 7–10 Tage im peripheren Blut von gesunden Personen nachweisen. Diese mittlere Thrombozytenlebenszeit nimmt bei Lagerung der Thrombozyten über 5 Tage um 20–30% ab (Klüter et al. 1996). Sie ist bei allen Patienten mit Thrombozytopenien und/oder gesteigertem Thrombozytenverbrauch, v. a. aber bei Vorliegen von thrombozytenreaktiven Antikörpern deutlich verkürzt.

! TK können bis zu 5 Tage gelagert werden. Danach steigt das Risiko bakteriellen Wachstums stark an. Die Lagerung muss unter kontrollierten Bedingungen und unter ständiger Bewegung erfolgen, damit über die gasdurchlässige Membran des Thrombozytenbeutels der Gasaustausch erfolgen kann. Eine Lagerung bei Temperaturen unter $+18^\circ\text{C}$ muss vermieden werden, da dies die Thrombozyten irreversibel schädigt.

Auswahl der Thrombozytenpräparate

Die Diskussion um Auswahl der TK (Pool-TK oder Apherese-TK) wird sowohl von der lokalen Verfügbarkeit als auch von wirtschaftlichen Überlegungen bestimmt. In klinischen Studien war der Therapieeffekt für beide Präparate, Pool-TK und Apherese-TK, bislang gleich (Anderson et al. 1996; Klüter et al. 1996; Strindberg u. Berlin 1996). Diese Einschätzung ist umstritten.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Recovery- und Überlebenszeit der Thrombozyten von Apheresepräparaten ggf. besser sein könnte als von Thrombozyten aus gefiltertem Vollblut (Pool-TK; Arnold et al. 2006). In einer Sekundäranalyse einer großen Studie trat eine Refraktärität gegen Thrombozytentransfusionen häufiger bei Pool-TK-Gaben als bei Apherese-TK auf (Slichter et al. 2004). Generell gilt (Stand 2007), dass für die Auswahl des Präparats bei nicht immunisierten Patienten die lokale Verfügbarkeit ein wichtiger zusätzlicher Faktor ist, der die Auswahl des Präparates bestimmt (Greinacher et al. 2006).

AB0-Blutgruppen und Rh-D-Kompatibilität

Thrombozyten tragen AB0-Blutgruppenantigene, im Plasma sind die korrespondierenden Anti-A- bzw. Anti-B-Isoantikörper enthalten. Bei Thrombozytenkonzentraten wer-

den Major- und Minorinkompatibilität hinsichtlich der ABO-Blutgruppe unterschieden. Eine Majorinkompatibilität liegt vor, wenn die Spenderthrombozyten für den Empfänger ABO inkompatibel sind. Eine Minorinkompatibilität liegt vor, wenn das Plasma des Thrombozytenkonzentrats für den Empfänger inkompatibel ist.

Die Wiederfindungsrate (Recovery) bei Majorinkompatibilität von Thrombozyten ist um ca. 30–40% reduziert (Duquesnoy et al. 1979; Klumpp et al. 1996; Heal et al. 1987) und nimmt mit zunehmender Anzahl majorinkompatibler Transfusionen weiter ab (Lee u. Schiffer 1989; Heal et al. 1993). Bei minorinkompatibler Thrombozytentransfusion ist die Wiederfindungsrate um 18% reduziert (Heal et al. 1993).

Leukämiepatienten mit ABO-identischen Thrombozytentransfusionen zeigten in kleineren Studien ein längeres Überleben als die ABO-inkompatibel transfundierten Patienten (Heal et al. 1993; Benjamin et al. 1999; Benjamin u. Antin 1999). Bei herzchirurgischen Patienten zeigte eine retrospektive Untersuchung an 153 Patienten einen Trend für ein erhöhtes Risiko für längeren Krankenhausaufenthalt, Mortalität und Infektionen durch ABO-inkompatible Thrombozytentransfusion (Blumberg et al. 2001). Dies wurde in einer zweiten retrospektiven Untersuchung an 1.721 Patienten nicht bestätigt (Lin et al. 2002).

! **Thrombozytenkonzentrate sollten, wenn möglich, blutgruppengleich gegeben werden. Sie enthalten geringe Menge Erythrozyten. Daher sollte bei der Auswahl auch der Rhesusfaktor D berücksichtigt werden. Ist die Gabe von Rhesus-D-positiven TK bei Rhesus-D-negativen Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter nicht vermeidbar, ist eine Prophylaxe mit 150–300 µg Anti-D-Immunglobulin als i.v.- oder s.c.-Applikation indiziert (wegen Blutungsgefahr keine i.m.-Applikation!).**

50.6.2 Indikationen

Die Indikationsstellung zur Thrombozytentransfusion ist abhängig von Thrombozytenzahl und -funktion. Die Kriterien für die Indikationsstellung zur Thrombozytentransfusion befinden sich im Umbruch. Anstatt die Transfusion, wie bislang üblich, von einer bestimmten Thrombozytenzahl abhängig zu machen, weisen klinische Studien zunehmend darauf hin, dass die Transfusionsindikation besser von der Blutungssymptomatik (siehe Übersicht) abhängig gemacht werden sollte. Während bei thrombozytenbedingten Blutungen WHO-Grad 3 oder 4 die Thrombozytentransfusion als indiziert gilt, kann in Einzelfällen das individuelle Blutungsrisiko des Patienten durchaus prophylaktische Transfusionen rechtfertigen.

Prophylaktische Thrombozytentransfusionen sollen das Risiko klinisch bedrohlicher Blutungen verringern. Für Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen existieren hierzu Daten aus kontrollierten klinischen Studien (Slichter 2004). Für alle anderen Patientengruppen ist das optimale Vorgehen ungeklärt. Diesem Kapitel liegt eine evidenzbasierte Empfehlung zur Thrombozytentransfusion von 3 Fachgesellschaften zugrunde (Greinacher et al. 2006). Die Empfehlungen finden sich in tabellarischer Form unter www.karger.com/tmh/2006/033/006/toc.

Blutungssymptomatik nach WHO

- Grad 1: kleinere Hämatome, Petechien, Zahnfleischbluten
- Grad 2: kleinere Blutungen, die keine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erfordern
- Grad 3: transfusionsbedürftige Blutungen
- Grad 4: organ- oder lebensbedrohliche Blutungen

Hämatookologische Patienten

Auch wenn hämatookologische Patienten aufgrund der chemotherapieinduzierten Thrombozytopenie in der Regel die meisten Thrombozytentransfusionen erhalten, sollte bei diesen Patienten die Indikation zur Thrombozytentransfusion anhand der Grunderkrankung differenziert gestellt werden.

Patienten mit chronischer Thrombozytopenie

Hierzu zählen Patienten z. B. mit aplastischem Syndrom, myelodysplastischem Syndrom oder hereditärer Thrombozytopenie. Diese werden sehr restriktiv mit Thrombozyten transfundiert. Bei ambulanten Patienten mit aplastischer Anämie ergaben sich keine bedrohlichen Blutungskomplikationen bei folgendem prospektiv festgelegtem Transfusionstrigger:

- Thrombozytenzahl $< 5.000/\mu\text{l}$ und wöchentliche Kontrolle
- Thrombozytenzahlen $< 10.000/\mu\text{l}$ nach kürzlich zurückliegender Blutung oder Fieber über 38°C
- Transfusion bei $> 10.000/\mu\text{l}$ bei Blutungsereignissen Grad 3 oder 4 nach WHO oder vor kleineren chirurgischen Eingriffen (Sagmeister et al. 1999).

Der Nutzen der Gabe von Thrombozyten bei Thrombozytenwerten $> 5.000/\mu\text{l}$ zur Prophylaxe von Blutungen ist bei diesen Patienten nicht belegt. Sie sollten nur bei klinisch manifester Blutung Grad 3 oder Grad 4 bzw. vor chirurgischen Eingriffen oder bei Thrombozytenzahlen $< 5.000/\mu\text{l}$ mit Thrombozyten transfundiert werden.

Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung durch Chemotherapie

Wenn keine blutungsrelevanten Begleitumstände vorliegen, ist es ausreichend, Erwachsene mit krankheits- oder therapiebedingter passagerer Thrombozytopenie erst ab einem Wert von 10.000 Thrombozyten/ μl prophylaktisch zu transfundieren. Dies wurde vorwiegend bei Patienten mit akuter Leukämie untersucht (Stanworth et al. 2004; Wandt et al. 2001). Bei Kindern sollten Begleitrisiken (z. B. Bewegungsdrang, Sturzgefahr) berücksichtigt werden.

Bei Patienten mit Knochenmark- oder Stammzelltransplantation liegen nur wenige Studien zur prophylaktischen Thrombozytentransfusion vor. Blutungen sind bei diesen Patienten häufig auf zusätzliche Komplikationen zurückzuführen (z. B. Mukositis). Bei stabilen Patienten wird ein Transfusionstrigger von 10.000 Thrombozyten/ μl akzeptiert (Heal u. Blumberg 2004; Navarro et al. 1998; Wandt et al. 1998; Heckmann et al. 1997; Rebullia et al. 1997; Lawrence et al. 2001; Tinmouth et al. 2004). Derzeit wird prospektiv untersucht, diese Patienten nur nach klinischer Blutungsneigung zu transfundieren.

Bei Patienten mit soliden Malignomen und Thrombozytopenie nach Strahlen- oder Chemotherapie fehlen wiederum prospektive Studien, hier wird derzeit auch ein Trigger von 10.000 Thrombozyten/ μl für die prophylaktische Transfusion empfohlen. Bei Patienten mit nekrotisierenden soliden Primärtumoren bzw. Metastasen können gravierende Blutungen auch bei Thrombozytenzahlen über 50.000/ μl auftreten. Dann ist die Thrombozytentransfusion auch bei höheren Plättchenzahlen notwendig.

Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungskomplikationen bei Thrombozytopenie

- Infektionen
- Komplikationen (Graft-versus-Host-Reaktion)
- klinische Zeichen der Hämorrhagie (z. B. petechiale Blutungen)
- Fieber über 38°C
- Leukozytose
- plasmatische (prohämorrhagische) Gerinnungsstörung
- steiler Abfall der Thrombozytenzahl
- vorbestehende Nekrosebereiche

Liegen bei Patienten mit chemotherapieinduzierter akuter Thrombozytopenie zusätzliche Blutungsrisiken vor (siehe Übersicht), wird in der Regel die prophylaktische Gabe von Plättchenkonzentraten bei Thrombozytenzahlen $\leq 20.000/\mu\text{l}$ empfohlen.

! Alle prospektiven Studien zeigen, dass hämatoonkologische Patienten durch eine restriktive Transfusionsindikation nicht gefährdet werden. Die klinische Blutungsneigung ist ein wichtigerer Indikator für die Notwendigkeit einer Thrombozytentransfusion als die Thrombozytenzahl.

Patienten mit erhöhtem Thrombozytenumsatz

Patienten mit Thrombozytopenie aufgrund einer immunologischen oder nicht immunologischen thrombozytären Umsatzsteigerung sollten nur im Fall von bedrohlichen Blutungen transfundiert werden. In diesen Fällen wird bis zur Blutstillung oft eine hohe Dosierung an Thrombozyten benötigt. Bei Autoimmunthrombozytopenie müssen gleichzeitig hoch dosiert Glukokortikoide (2 mg Prednisolon/kgKG) und Immunglobuline (1 g/kgKG pro Tag an 2 aufeinanderfolgenden Tagen) gegeben werden (Godeau et al. 2002).

Besonders problematisch ist die Thrombozytentransfusion bei Patienten mit hämolytisch-urämischem Syndrom, TTP oder medikamentös ausgelöster mikroangiopathischer Hämolyse, weil hier die antransfundierten Thrombozyten die Pathogenese weiter unterhalten können. Diesen Patienten sollten nur bei manifester Blutungsneigung nach Ausschöpfung aller anderen therapeutischen Optionen Thrombozyten transfundiert werden.

Bei Patienten mit Umsatzsteigerungen im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie oder Sepsis ist die Situation ungeklärt. Patienten mit Sepsis und Verbrauchskoagulopathie sollten nach Expertenmeinung nur bei manifester Blutungsneigung mit Thrombozyten transfundiert werden. Es liegen hierzu jedoch keine prospektiven Studien vor.

Invasive Eingriffe

Der kritische Thrombozytenwert bei invasiven diagnostischen Verfahren und Operationen ist abhängig vom individuellen Blutungsrisiko des Patienten, der Komedikation (siehe Übersicht), dem Ausmaß der Traumatisierung und dem Gefährdungspotenzial, das mit einer möglichen Blutung verbunden ist. Nach allgemeiner klinischer Erfahrung besteht kein erhöhtes Blutungsrisiko bei einer Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ und normaler Thrombozytenfunktion (Samama et al. 2005). Besteht eine kombinierte Gerinnungsstörung ist neben der Thrombozytengabe auch die Behandlung der plasmatischen Gerinnungsstörung erforderlich.

Medikamente, die die Thrombozytenfunktion hemmen können

- Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Ticlopidin, Fibrinogenrezeptorantagonisten, bestimmte nichtsteroidale Antirheumatika)
- Antibiotika (z. B. Penicillin G, Ampicillin, Cephalosporine, Amphotericin B)
- künstliche Kolloide (Dextrane, hochmolekulare Hydroxyethylstärke)
- Antikoagulanzen (Heparine, direkte Thrombininhibitoren)
- Thrombolytika (v. a. Streptokinase)
- trizyklische Antidepressiva, Phenothiazine, Valproinsäure, Serotoninwiederaufnahmehemmer

Bei erworbenen Plättchenfunktionsstörungen (z. B. infolge einer Urämie, nach kardiopulmonalem Bypass, unter Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern) sollte die Transfusionsindikation klinisch anhand der Blutungsneigung gestellt werden. Eine Begleittherapie mit Antifibrinolytika oder Desmopressin kann im Einzelfall indiziert sein.

Patienten, die mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko (Samama et al. 2002). Eine präoperative Thrombozytengabe wird bei diesen Patienten für Eingriffe mit einem besonders hohen Blutungsrisiko empfohlen (z. B. neurochirurgische Eingriffe und Operationen am hinteren Augenabschnitt).

Thrombozytentransfusion zur Behandlung einer akuten Blutung

Im Fall von akuten Blutungen stellen die Thrombozytenzahl und -funktion, das Ausmaß des Blutverlusts sowie die Bedrohlichkeit der Blutung die wichtigsten Transfusionstrigger dar. Besteht aufgrund eines massiven Blutverlusts oder der Lokalisation der Blutung eine akute Gefährdung des Patienten, wird die Substitution von Thrombozyten bei Unterschreiten eines Werts von 100.000/μl empfohlen (Stainsby et al. 2000). Bei transfusionspflichtigen Blutungen mit einem Transfusionsbedarf von ≥1 EK pro Tag (WHO Grad 3), wird unabhängig von der Genese der Blutung ein Thrombozytenzielwert von 100.000/μl angestrebt (Miller et al. 1981). Bei einer akuten Blutung ist das Sistieren der Blutung die wichtigste Therapiekontrolle.

Fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie

Die fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT) wird durch Immunisierung der Mutter gegen ein fetales Thrombozytenantigen und diaplazentare Übertragung des Antikörpers in die fetale Zirkulation ausgelöst

(Kroll et al. 1998). Am häufigsten sind Antikörper gegen die humanen Plättchenantigene (HPA) 1a und 5b beteiligt. Antikörper gegen andere HPA sind selten involviert (Kroll et al. 2005). Unbehandelte Neugeborene haben ein hohes Risiko, eine intrakranielle Blutung zu erleiden (bis zu 25%; Mueller-Eckhardt et al. 1989; Williamson et al. 1998). Bei einem Teil der Kinder treten die intrakraniellen Blutungen bereits pränatal auf (Zalneraitis et al. 1979; Kroll et al. 1994). Das Blutungsrisiko ist wahrscheinlich schon bei Thrombozytenwerten unter 50.000/μl gegeben.

In einer Serie von 27 Neugeborenen mit FNAIT führte in 24 Fällen die Gabe von unausgewählten Thrombozytenkonzentraten zu einem ausreichenden Anstieg der Thrombozytenwerte (Kiefel et al. 2006). In der Vergangenheit wurde die Transfusion mütterlicher Thrombozyten oft der Gabe unausgewählter Präparate vorgezogen (Mueller-Eckhardt et al. 1982). Mütterliche Thrombozyten sind aus organisatorischen Gründen jedoch häufig nur mit erheblicher zeitlicher Verzögerung zu erhalten. Außerdem muss das mütterliche Plasma entfernt und durch Spenderplasma ersetzt werden. Zunehmend halten Blutspendedienste HPA-1a-negative Thrombozytenkonzentrate von genotypisierten Spendern (Kroll et al. 2001) vor, die kurzfristig verfügbar gemacht werden können. Bei bekannter NAIT sollten vor geplanter Entbindung HPA-kompatible Thrombozytenkonzentrate bereitgestellt werden.

50.6.3 Management des refraktären Patienten

Definition

Die Refraktärität gegen Thrombozytentransfusionen ist gekennzeichnet durch einen fehlenden Anstieg der Thrombozytenwerte trotz wiederholter Transfusionen AB0-angegleicher, frischer Thrombozytenkonzentrate (<3 Tage). Nicht immunologische Ursachen, z. B. peripherer Verbrauch bei diffus blutenden oder septischen Patienten, sind häufiger als immunologische Ursachen wie Antikörper gegen HLA (humanes Leukozytenantigen) und HPA (humanes Plättchenantigen).

! Bei ausgeprägter Thrombozytopenie mit Blutungsneigung kann ein Refraktärzustand dadurch getäuscht werden, dass die antransfundierten Thrombozyten des ersten Thrombozytenkonzentrates direkt verbraucht werden, um die multiplen Endothelläsionen »abdichten«. In diesen Fällen kann in der Regel durch eine höhere Dosis an Thrombozyten (z. B. 2 frische AB0-gleiche TK) ein Anstieg der Thrombozytenwerte erreicht werden.

Bei echter Refraktärität führt dies nicht zum Anstieg der Thrombozytenwerte.

■ **Tab. 50.1.** Grenzwerte für die Thrombozytentransfusion

Eingriff	Transfusionstrigger [Thrombozyten/ μ l]	Bemerkungen	Literatur
Invasive diagnostische Eingriffe			
Lumbalpunktion (elektiv)	<50.000	Blutungen (sehr selten) haben schwerwiegende Folgen	Edelson et al. 1974; Samama et al. 2005
Lumbalpunktion (Notfall)	<20.000	Wenn keine Blutungszeichen bestehen	Samama et al. 2005
Lumbalpunktion (lebensbedrohlich)	Keiner	Z. B. Verdacht auf Meningokokken Sepsis	
Leberpunktion (transjugulär)	<10.000		Bravo et al. 2001
Leberpunktion (perkutan)	<50.000	Wenn möglich, bei blutungsgefährdeten Patienten vermeiden	Bravo et al. 2001
Gelenkpunktionen	<20.000		Keine Studiendaten
Zahnärztliche Behandlung	<20.000	Wenn möglich, nur einen Zahn operieren/entfernen, damit die Blutung überschaubar bleibt; lokale Behandlung (Mundspülung) mit Tranexamsäure	Keine Studiendaten
Zahnärztliche Behandlung (kieferorthopädischer Eingriff, Weisheitszahn-OP)	20.000–30.000	Wegen des Risikos eines Pharynxhämatoms mit Verlegung der Atemwege sollte immer nur eine Kieferseite operiert werden; lokale Behandlung (Mundspülung) mit Tranexamsäure	Keine Studiendaten
Gastrointestinale Endoskopie	Keiner	Kann auch bei schwerer Thrombozytopenie ohne Thrombozytentransfusion durchgeführt werden	Samama et al. 2005
Gastrointestinale Endoskopie mit Biopsie	<20.000		Samama et al. 2005
Bronchoskopie	Keiner	Kann auch bei schwerer Thrombozytopenie ohne Thrombozytentransfusion durchgeführt werden	Weis et al. 1993
Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie	<50.000		
Angiographie, Koronarangiographie	<20.000	Angiographie zur Lokalisation einer Blutungsquelle oder zur elektiven Gefäßdiagnostik	Samama et al. 2002
Angiographie, Koronarangiographie bei akutem arteriellen Verschluss	Keiner	Die Thrombozytengabe kann den Gefäßverschluss verstärken; Thrombozytentransfusion nur bei verstärkten postinterventionellen Blutungen	Samama et al. 2002
Beckenkammbiopsie	Keiner	Nur bei besonderem anatomischem Risiko	
Operative Eingriffe			
Epiduralanästhesie	<80.000		Vandermeulen et al. 1994; Hew-Wing et al. 1989; Beilin et al. 1997
Spinalanästhesie	<50.000		Vandermeulen et al. 1994; Hew-Wing et al. 1989; Beilin et al. 1997
Eingriffe mit geringem Blutungsrisiko	<20.000	Bei peripheren Eingriffen, bei denen durch Kompression eine Blutstillung erreicht werden kann	Samama et al. 2005; Contreras 1998

Tab. 50.1. (Fortsetzung)

Eingriff	Transfusionstrigger [Thrombozyten/ μ l]	Bemerkungen	Literatur
Eingriffe mit mittlerem Blutungsrisiko	<50.000	Z. B. Eingriffe in Körperhöhlen; bei Werten von 50.000–100.000/ μ l sollten die Thrombozytenzahlen intraoperativ engmaschig kontrolliert werden	Greinacher et al. 2006
Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko	<70.000–100.000*	Z. B. neurochirurgische Operationen	Greinacher et al. 2006
Kardiochirurgische Operationen (präoperativ)	<20.000		Greinacher et al. 2006
Kardiochirurgische Operationen (postoperativ)	<20.000	Wenn bei zwei Messungen im Abstand von 30 min kein Anstieg der Thrombozytenzahlen erkennbar ist	Greinacher et al. 2006
Perioperative mikrovaskuläre Blutungen	Bis zur Blutstillung	Thrombozytenzahlen für 2–3 Tage auf Werten von 50.000–100.000/ μ l halten	Greinacher et al. 2006

* Die Zahlenangaben in der Literatur sind hierzu nicht einheitlich. Bei besonders hohem Blutungsrisiko wird eine Thrombozytenzahl von 100.000/ μ l angestrebt, damit ein Sicherheitsspielraum bei intraoperativem Abfall der Thrombozytenwerte vorhanden ist.

Serologische Diagnostik bei refraktären Patienten

Antikörper gegen HLA Klasse I sind die häufigste Ursache für einen immunologisch induzierten Refraktärzustand (Howard u. Perkins 1978; Murphy u. Waters 1985). HLA-Klasse-I-spezifische Antikörper sind in 15–30% mit zusätzlichen HPA-Antikörpern assoziiert (Schnaidt et al. 1996; Kiefel et al. et al. 2001). Bei nachgewiesenen Alloantikörpern sollten Thrombozyten transfundiert werden, die HLA- und/oder HPA-verträglich sind (McFarland et al. 1989; Gelb u. Leavitt 1997; Petz et al. 2000; Langenscheidt et al. 1988; Bierling et al. 1989).

Eine serologische Verträglichkeitsprobe kann bei Thrombozytentransfusionen wie bei Erythrozytentransfusionen durchgeführt werden. Hierbei werden die Thrombozyten gegen das Empfängerserum getestet. Bei Patienten mit nachgewiesenen thrombozytenreaktiven Antikörpern erzielt man mit Präparaten, die in dieser Untersuchung (Crossmatch) verträglich getestet werden, ein höheres Thrombozyteninkrement als bei positivem Crossmatch (O'Connell et al. 1992; Gelb u. Leavitt 1997; Petz et al. 2000).

Wird der Transfusionserfolg anhand des Thrombozyteninkrements überprüft, kann frühzeitig eine weitere Immunisierung erkannt werden. Hierzu wird die Thrombozytenzahl vor Transfusion sowie 1 h und annähernd 20 h nach Transfusion bestimmt. Eine »normalisierte« Maßzahl stellt das korrigierte Inkrement (»corrected count increment«, CCI) dar (Delaflor-Weiss u. Mintz 2000).

$$CCI = (\text{Thrombozyteninkrement } [/\mu\text{l}] \times \text{Körperoberfläche } [\text{m}^2]) / \text{Thrombozytendosis in } 10^{11}$$

Bei Refraktärzuständen betragen nach 1 h gemessene korrigierte Inkremente <7.500, nach 20 h bestimmte Werte <4.500.

Versorgung breit immunisierter Patienten

Gelingt es nicht, immunologisch kompatible Thrombozyten zu finden, kann bei Patienten mit manifester Blutung die Gabe mehrerer TK eine kurzfristige Blutstillung bewirken. Die intravenöse Gabe von hoch dosiertem IgG (i.v.-IgG) zusammen mit Thrombozytentransfusionen ist dabei nicht wirksamer als die Gabe von Thrombozyten alleine (Lee et al. 1987; Kickler et al. 1990).

Bei lebensbedrohlichen Blutungen kann die Gabe von rFVIIa versucht werden.

50.6.4 Nebenwirkungen

Infektionsübertragungsrisiko von Thrombozytenkonzentraten

Thrombozytenkonzentrate können sehr selten Virusinfektionen übertragen (Hepatitis B 1:320.000 bis 1:500.000; Hepatitis C <1:13.000.000; HIV <1:11.000.000; Stark et al. 2002; Roth u. Seifried 2002). Ein Unterschied des Übertragungsrisikos dieser Viren durch Pool-TK oder Apherese-TK ist nicht bekannt.

! Ein größeres Problem stellt die bakterielle Verkeimung der bei 22°C gelagerten Thrombozytenkonzentrate dar. Ein positiver Nachweis in der Bakterienkultur findet sich bei etwa 0,25% der untersuchten Präparate (Munsgaard et al. 2004).

Die klinische Relevanz dieses Befunds ist bisher nicht geklärt. Die Transfusion eines bakteriell kontaminierten Blutpräparats kann in seltenen Fällen eine Sepsis verursachen und führt in sehr seltenen Fällen zu einer akuten Sofortreaktion mit Blutdruckabfall und Schocksymptomatik. Die

Kontaminationsrate bei Verabreichung von Pool-TK ist nicht höher als bei Apherese-TK (Munsgaard et al. 2004). Nach einer Untersuchung von Andreu und Mitarbeitern (2002) liegt das Risiko einer bakteriellen Infektionsübertragung für Pool-TK bei etwa 13 Ereignissen und für Apherese-TK bei 69 Ereignissen auf 10^6 Transfusionen. Wegen des Risikos der bakteriellen Kontamination dürfen eröffnete Thrombozytenkonzentrate nicht gelagert werden.

Febrile und allergische Transfusionsreaktionen

Diese Reaktionen können während oder nach einer Transfusion von Thrombozytenkonzentraten auftreten (Inzidenz 1,5–7%, unabhängig von der Art des Thrombozytenkonzentrats; Klüter et al. 1999; Heddle et al. 2002). Sie verlaufen in der Regel mild, sehr selten treten anaphylaktische Reaktionen auf. In diesen Fällen liegt oft ein IgA-Mangel beim Patienten vor.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

! Die »transfusion related acute lung injury« (TRALI) ist in Europa nach der AB0-inkompatiblen Gabe von Blutkonserven die zweithäufigste, in den USA sogar die häufigste Todesursache bei Bluttransfusionen (Holness et al. 2004).

Sie ist gekennzeichnet durch akute Atemnot während oder innerhalb von 6 h nach Bluttransfusion, verbunden mit bilateralen Lungeninfiltrationen (Lungenödem) ohne Anhalt für eine Herzinsuffizienz oder Volumenüberladung.

Verursacht wird das TRALI-Syndrom durch Granulozyten- und HLA-Antikörper. In den meisten Fällen werden Antikörper des Spenders mit der Blutkonserven übertragen und reagieren dann mit den Leukozyten des Empfängers. Selten reagieren beim TRALI-Syndrom Empfängerantikörper mit den Granulozyten des Spenders (Bux et al. 1996).

Die Blutspender, deren Plasma TRALI auslöst, können klinisch nicht erkannt werden. Meistens sind es Frauen, die sich im Rahmen einer Schwangerschaft gegen Granulozyten- oder HLA-Antigene immunisiert haben. Da modern hergestellte Erythrozytenkonzentrate praktisch kein Plasma und nur wenige Granulozyten enthalten, wird das TRALI-Syndrom heutzutage v. a. nach Gabe von Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten beobachtet. Durch die Bindung der Antikörper aus der Blutkonserven an die Granulozyten des Empfängers werden diese aktiviert. Es kommt zur Expression von Adhäsionsmolekülen, Transmigration von Granulozyten in den interstitiellen Raum zwischen Alveolar- und Gefäßendothel der Lunge und zur Ausschüttung von Zytokinen, Proteasen und Sauerstoffradikalen. Dies verursacht eine Schädigung der Kapillarwände mit folgender Hyperpermeabilität. Es entwickelt sich ein Lungenödem. 10% der betroffenen Patienten sterben an dieser Komplikation.

50.6.5 Dokumentationspflicht

Gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer in ihrer jeweils aktuellen Fassung muss, wie für andere Blutprodukte auch, die Gabe von Thrombozytenkonzentraten mit Zeitpunkt und Präparatenummer in der Krankenakte eindeutig dokumentiert werden.

Literatur

- Anderson NA, Gray S, Copplestone JA et al. (1996) A prospective randomized study of three types of platelet concentrates in patients with haematological malignancy: corrected platelet count increments and frequency of nonhaemolytic febrile transfusion reactions. *Transfus Med* 6: 33–39
- Andreu G, Morel P, Forestier F, Debeir J, Rebibo D, Janvier G, Hervé P (2002) Hemovigilance network in France: organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. *Transfusion* 42: 1356–1364
- Arnold DM, Heddle NM, Kulczycky M, Carruthers J, Sigouin C, Blajchman MA (2006) In vivo recovery and survival of apheresis and whole blood-derived platelets: a paired comparison in healthy volunteers *Transfusion* 46: 257–264
- Beilin Y, Zahn J, Comerford M (1997) Safe epidural analgesia in thirty patients with platelet counts between 69,000 and 98,000 mm⁻³. *Anesth Analg* 85: 385–388
- Benjamin RJ, Antin JH (1999) AB0 incompatible bone marrow transplantation: the transfusion of incompatible plasma may exacerbate regimen-related toxicity. *Transfusion* 39: 1273–4
- Benjamin RJ, McGurk S, Ralston MS et al. (1999) AB0 incompatibility as an adverse risk factor for survival after allogeneic bone marrow transplantation. *Transfusion* 39: 179–87
- Bierling P, Fromont P, Bettaieb A, Duedari N (1989) Anti-Br(a) antibodies in the French population [letter]. *Br J Haematol* 73: 428–429
- Blumberg N, Heal JM, Hick GL et al. (2001) Association of AB0-mismatched platelet transfusions with morbidity and mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 41: 790–3
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S (2001) Liver biopsy. *N Engl J Med* 344: 495–500
- Bux J, Becker F, Seeger W, Kilpatrick D, Chatman J, Waters A (1996) Transfusion related acute lung injury due to HLA-A2-specific antibodies in recipient and NB1-specific antibodies in donor blood. *Br J Haematol* 93: 707–71
- Contreras M (1998) Final statement from the consensus conference on platelet transfusion. *Transfusion* 38: 796–797
- Delaflor-Weiss E, Mintz PD (2000) The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Transfus Med Rev* 14: 180–196
- Duquesnoy RJ, Anderson AJ, Tomasulo PA et al. (1979) AB0 compatibility and platelet transfusions of alloimmunized thombocytopenic patients. *Blood* 54: 595–9
- Edelson RN, Chernik NL, Posner JB (1974) Spinal subdural hematomas complicating lumbar puncture. *Arch Neurol* 31: 134–137
- Gelb AB, Leavitt AD (1997) Crossmatch-compatible platelets improve corrected count increments in patients who are refractory to randomly selected platelets. *Transfusion* 37: 624–630
- Godeau B, Chevret S, Varet B et al.; rench ATIP Study Group (2002) Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 359: 23–9

- Greinacher A, Kiefel V, Klüter H, Kroll H, Pötsch B, Riess H (2006) Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion der Thrombozyten-Arbeitsgruppe der DGTI, GTH und DGHO. *Transfus Med Hemoth* 33: 528–543
- Heal JM, Blumberg N, Masel D (1987) An evaluation of crossmatching, HLA, and ABO matching for platelet transfusions to refractory patients. *Blood* 70: 23–30
- Heal JM, Blumberg N (2004) Optimizing platelet transfusion therapy. *Blood* 18(3): 149–65 [review]
- Heal JM, Masel D, Rowe JM et al. (1993) Circulating immune complexes involving the ABO system after platelet transfusion. *Br J Haematol* 85: 566–572
- Heal JM, Rowe JM, Blumberg N (1993) ABO and platelet transfusion revisited. *Ann Hematol* 66: 309–14
- Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, Strauss RG, Jones MP, Burns CP (1997) Randomized study of prophylactic transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. *J Clin Oncol* 15: 1143–9
- Heddle NM, Blajchman MA, Meyer RM et al. (2002) A randomised controlled trial comparing the frequency of acute reactions to plasma-removed platelets and prestorage WBC-reduced platelets. *Transfusion* 42: 556–566
- Hew-Wing P, Rolbin SH, Hew E, Amato D (1989) Epidural anaesthesia and thrombocytopenia. *Anesthesia* 44: 775–777
- Holness L, Knippen MA, Simmons L, Lachenbruch PA (2004) Fatalities caused by TRALI. *Transfus Med Rev* 18: 184–188
- Howard JE, Perkins HA (1978) The natural history of alloimmunization to platelets. *Transfusion* 18: 496–503
- Kickler T, Braine H, Piantadosi S, Ness PM, Herman JH, Rothko K (1990) A randomized, placebo-controlled trial of intravenous gammaglobulin in alloimmunized thrombocytopenic patients. *Blood* 75: 313–316
- Kiefel V, Bassler D, Kroll H et al. (2006) Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood* 107: 3761–3763
- Kiefel V, König C, Kroll H, Santoso S (2001) Platelet alloantibodies in transfused patients. *Transfusion* 41: 766–770
- Klumpp TR, Herman JH, Innis S et al. (1996) Factors associated with response to platelet transfusions following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 17: 1035–41
- Klüter H, Bubel S, Kirchner H, Wilhelm D (1999) Febrile and allergic transfusion reactions after transfusion of white cell-poor platelet preparations. *Transfusion* 39: 1179–83
- Klüter H, Dörge I, Maass E, Wagner T, Bartels H, Kirchner H (1996) In-vivo evaluation of random donor platelet concentrates from pooled buffy coats. *Ann Hematol* 73: 85–89
- Kroll H, Carl B, Santoso S, Bux J, Bein G (2001) Workshop report on the genotyping of blood cell alloantigens. *Transfusion Medicine* 11: 211–219
- Kroll H, Kiefel V, Santoso S (1998) Clinical aspects and typing of platelet alloantigens. *Vox Sanguinis* 74: 345–354
- Kroll H, Kiefel V, Giers G, Bald R, Hoch J, Hanfland P, Hansmann M, Mueller-Eckhardt C (1994) Maternal intravenous immunoglobulin treatment does not prevent intracranial haemorrhage in fetal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion Medicine* 4: 293–296
- Kroll H, Yates J, Santoso S (2005) Immunization against a low-frequency human platelet alloantigen in fetal alloimmune thrombocytopenia is not a single event: characterization by the combined use of reference DNA and novel allele-specific cell lines expressing recombinant antigens. *Transfusion* 45: 353–8
- Langenscheidt F, Kiefel V, Santoso S, Mueller-Eckhardt C (1988) Platelet transfusion refractoriness associated with two rare platelet-specific alloantibodies (anti-Bak(a) and anti-PI(A2)) and multiple HLA-antibodies. *Transfusion* 28: 597–600
- Lawrence JB, Yomtovian RA, Hammons T, Masarik SR, Chongkolwatana V, Creger RJ, Manka A, Lazarus HM (2001) Lowering the prophylactic platelet transfusion threshold: a prospective analysis. *Leuk Lymphoma* 41: 67–76
- Lee EJ, Schiffer CA (1989) ABO incompatibility can influence the results of platelet transfusion. Results of a randomized trial. *Transfusion* 29: 384–389
- Lee EJ, Norris D, Schiffer CA (1987) Intravenous immune globulin for patients alloimmunized to random donor platelet transfusion. *Transfusion* 27: 245–247
- Lin Y, Callum JL, Coovadia AS, Murphy PM (2002) Transfusion of ABO non identical platelets is not associated with adverse clinical outcomes in cardiovascular surgery patients. *Transfusion* 42: 166–72
- McFarland J, Anderson AJ, Slichter SJ (1989) Factors influencing the transfusion response to HLA-selected apheresis donor platelets in patients refractory to random platelet concentrates. *Br J Haematol* 73: 380–386
- Miller AB, Hoogstraten B, Stachet M et al. (1981) Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47: 207–214
- Mueller-Eckhardt C, Förster C, Kayser W et al. (1982) Alloimmunthrombocytopenie der Neugeborenen durch thrombozytenspezifische Antikörper (Anti-PIA1). *Dtsch Med Wochenschr* 107: 216–219
- Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, Kroll H, Weisheit M, Schmidt S, Mueller-Eckhardt G, Santoso S (1989) 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1: 363–366
- Munksgaard L, Albjerg L, Lillevang ST, Gahrn-Hansen B, Georgsen J (2004) Detection of bacterial contamination of platelet components: six years' experience with the Bact/Alert system. *Transfusion* 44: 1166–1173
- Murphy MF, Waters AH (1985) Immunological aspects of platelet transfusions. *Br J Haematol* 60: 409–414
- Navarro JT, Hernandez JA, Ribera JM, Sancho JM, Oriol A, Pujol M, Milla F, Feliu E (1998) Prophylactic platelet transfusion threshold during therapy for adult acute myeloid leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. *Haematologica* 83: 998–1000
- O'Connell BA, Lee EJ, Rothko K, Hussein MA, Schiffer CA (1992) Selection of histocompatible apheresis platelet donors by cross-matching random donor platelet concentrates. *Blood* 79: 527–531
- Petz LD, Garratty G, Calhoun L et al. (2000) Selecting donors of platelets for refractory patients on the basis of HLA antibody specificity. *Transfusion* 40: 1446–1456
- Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, Barbui T, Mandelli F, Sirchia G (1997) The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med* 337: 1870–5
- Roth WK, Seifried E (2002) The German Experience with NAT. *Transfusion Med* 12: 255–258
- Sagmeister M, Oec L, Gmur J (1999) A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood* 93: 3124–6
- Samama CM, Bastien O, Forestier F et al. (2002) Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001 – summary statement. *Can J Anesth* 49: S26–35
- Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved J-F, and the AFSSAPS Expert Group (2005) Perioperative platelet transfusion: recommendations of the agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) 2003. *Can J Anesth* 52: 30–37
- Slichter SJ (2004) Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfusion Medicine Reviews* 18: 153–167

- Schnaidt M, Northoff H, Wernet D (v) Frequency and specificity of platelet-specific alloantibodies in HLA-immunized haematologic-oncologic disorders. *Transfus Med* 6: 111–114
- Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ (2000) Management of massive blood loss: a template guide. *Br J Anaesth* 85: 487–491
- Stanworth SJ, Hyde C, Heddle N, Rebutta P, Brunskill S, Murphy MF (v) Prophylactic platelet transfusion for haemorrhage after chemotherapy and stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD004269 [review]
- Stark K, Werner E, Seeger E, Offergeld R, Altmann D, Kramer MH (2002) Infections with HIV, HBV, and HCV among Blood Donors in Germany 1998 and 1999. *Infus Ther Transfus Med* 29: 305–307
- Strindberg J, Berlin G (1996) Transfusion of platelet concentrates – clinical evaluation of two preparations. *Eur J Haematol* 57: 307–311
- Tinmouth A, Tannock IF, Crump M, Tomlinson G, Brandwein J, Minden M, Sutton D (2004) Low-dose prophylactic platelet transfusions in recipients of an autologous peripheral blood progenitor cell transplant and patients with acute leukemia: a randomized controlled trial with a sequential Bayesian design. *Transfusion* 44: 1711–1719
- Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J (1994) Anticoagulants and spinal-epidural anaesthesia. *Anesth Analg* 79: 1165–1177
- Wandt H, Ehninger G, Gallmeier WM (2001) New strategies for prophylactic platelet transfusion in patients with hematologic diseases. *Oncologist* 6: 446–450 [review]
- Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C et al. (1998) Safety and cost effectiveness of a $10 \times 10^9/L$ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional $20 \times 10^9/L$ trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 91: 3601–3606
- Weis SM, Hert RC, Gianola FJ, Clark JG, Crawford SW (1993) Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 104: 1025–1028
- Williamson LM, Hackett G, Rennie J et al. (1998) The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PIA1, Zwa) as determined by antenatal screening. *Blood* 92: 2280–2287
- Zalneraitis EL, Young RSK, Krishnamoorthy KS (1979) Intracranial hemorrhage in utero as a complication of isoimmune thrombocytopenia. *J Pediatr* 95: 611–614

50.7 Thrombopoetin und Thrombopoetinanaloga

H.-G. Kopp, R. Möhle, L. Kanz

➤ Einleitung

Thrombopoetin (TPO) wird in der Leber produziert und steuert die Thrombozytopoese durch Stimulation der Proliferation, des Überlebens und der Differenzierung von thrombopoetischen Zellen in hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen. TPO wird konstitutiv produziert und nach Bindung an seinen Rezeptor auf hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen und Thrombozyten internalisiert und abgebaut. Die TPO-Konzentration im Plasma wird damit direkt durch die Megakaryozyten- und Thrombozytenmasse determiniert.

Ähnlich wie bei dem strukturverwandten Erythropoetin, dessen rekombinante Form in der Klinik zur Therapie der renalen Anämie sowie von chemotherapieinduzierten Anämien eingesetzt wird, sind die Wirkungen von TPO in einigen von Thrombozytopenie geprägten klinischen Situationen wünschenswert. Durch die immunogene Wirkung von trunkiertem, pegyliertem rekombinantem humanem TPO erlebte die Entwicklung thrombopoetischer Wachstumsfaktoren allerdings einen Rückschlag. Mittlerweile stehen jedoch zahlreiche Substanzen ohne Sequenzhomologie zu TPO zur Verfügung. AMG 531 und Eltrombopag werden in absehbarer Zeit in der Therapie der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) und anderen mit Thrombozytopenie einhergehenden Erkrankungen zum Einsatz kommen.

50.7.1 Einführung

Der Begriff Thrombopoetin wurde 1958 von Kelemen als Beschreibung für einen plasmatischen Faktor eingeführt, dessen Transfusion in Versuchstieren einen Anstieg der Thrombozyten bewirkt (Kelemen et al. 1958). Inzwischen herrscht Konsens, dass Thrombopoetin (auch: TPO, mpl-Ligand [mpl = myeloproliferative leukemia virus onco-

gene]), »megakaryocyte growth and development factor« [MGDF]) das bedeutendste Zytokin in der Regulation der Thrombozytopoese darstellt (Kuter 2007). TPO wirkt ausschließlich durch Bindung an den TPO-Rezeptor c-mpl (siehe unten).

Interessanterweise sind TPO-defiziente Mäuse zwar thrombozytopen, aber die Thrombozytenzahlen sind lediglich auf ca. 10–20% der üblichen Menge reduziert. Dement-

sprechend weisen die Tiere keine hämorrhagische Diathese auf (De Sauvage et al. 1994). Es konnte gezeigt werden, dass auch nach Knockout von TPO bzw. des TPO-Rezeptors *c-mpl* in Mäusen eine Stimulation der Thrombozytopoese durch Applikation von Chemokinen und Zytokinen wie CXCL-12 (»chemokine [C-X-C motif] ligand 12 [stromal cell-derived factor 1]) und bFGF (fibroblast growth factor 2 [basic]) erreicht werden kann. TPO ist also von zentraler, nicht jedoch von essenzieller Bedeutung für die Megakaryopoese (Avecilla et al. 2004).

Neben der Wirkung auf Progenitoren der Megakaryopoese wurde TPO auch ein Effekt auf das Überleben und die Proliferation hämatopoetischer Stammzellen zugeschrieben. Hämatopoetische Stammzellen exprimieren den TPO-Rezeptor, und es existieren zahlreiche Arbeiten, die Evidenz für einen verminderten Stammzellpool in TPO- bzw. *c-mpl*-defizienten Mäusen dokumentieren. Auch bei der durch eine *c-mpl*-Mutation bedingten, seltenen kongenitalen amegakaryozytären Thrombozytopenie (CAMT) des Menschen findet man neben einer Verringerung der thrombopoetischen Zellen regelhaft einen klinischen Verlauf, der in eine aplastische Anämie mündet.

Neuere Daten allerdings legen nahe, dass TPO weniger auf der Ebene der hämatopoetischen Stammzellen, sondern eher auf dem Niveau der multipotenten Progenitorzellen wirksam ist. Das heißt, dass nicht die Zahl der hämatopoetischen Stammzellen durch TPO-Signaling moduliert wird, sondern die proliferative Kapazität differenzierterer hämatopoetischer Progenitorzellen (Abkowitz et al. 2007). Diese Daten haben klinische Bedeutung in der Behandlung von Patienten mit CAMT: Eine Transplantation geringer Mengen hämatopoetischer Stammzellen mit Wildtyp-*c-mpl* bzw. genetisch korrigierter CAMT-Stammzellen müsste aufgrund des Überlebens- und Proliferationsvorteils der aus diesen Zellen hervorgehenden frühen Progenitorzellen genügen, die Thrombozytopenie und im Verlauf die aplastische Anämie zu verhindern.

TPO ist ein 30-kDa-Glykoprotein mit einer Sequenz aus 332 Aminosäuren und 2 Strukturdomänen: Der 153 Aminosäuren umfassende N-Terminus scheint für die biologische Wirkung hauptverantwortlich zu sein und weist hohe Sequenzhomologie zum Erythropoetin auf, während die C-terminalen Aminosäuren 154–332 wahrscheinlich v. a. kinetische Bedeutung haben; die Deletion des C-Terminus vermindert die Bioverfügbarkeit nach parenteraler Gabe.

Der Rezeptor für Thrombopoetin ist das Genprodukt des humanen *c-mpl*-Gens. Es handelt sich dabei um ein dem *v-mpl*-Gen (transformierendes Gen des »murine myeloproliferative leukemia virus«) homologes Protoonkogen, das 1992 kloniert wurde. *c-mpl* signalisiert nach Bindung von TPO als Angehöriger der Zytokinrezeptorfamilie über den JAK-STAT-Pfad. TPO selbst wurde als *c-mpl*-Ligand

sekundär durch Bindungsstudien identifiziert und 1994 auf Chromosom 3p27 lokalisiert und kloniert.

TPO wird hauptsächlich in der Leber und in geringeren Mengen auch in Nieren, Gehirn und Testes produziert. Ob die letzteren Organe allerdings zur Produktion physiologisch relevanter Mengen beitragen, ist unklar. Die hepatische Expression scheint konstitutiv zu sein, wobei die Konzentration des zirkulierenden TPO bestimmt wird durch das Ausmaß der Bindung an *c-mpl* auf Megakaryozyten und Thrombozyten mit konsekutiver Elimination der TPO-*c-mpl*-Komplexe (Scheding et al. 2002).

! Dementsprechend ist die TPO-Konzentration in Knochenmark und peripherem Blut invers korreliert mit der Megakaryozyten- bzw. Thrombozytenmenge.

Aus diesen Zusammenhängen erklärt sich wahrscheinlich das Phänomen der verzögerten Regeneration der Thrombozytopoese z. B. nach myelosuppressiver Therapie bei Gabe von Thrombozytenkonzentraten. Bei Immunthrombozytopenien kommt es durch den gesteigerten Umsatz mit verkürzter Lebensdauer der Thrombozyten nicht zu der Erhöhung des TPO-Spiegels, die aufgrund der niedrigen Thrombozytenkonzentration zu erwarten wäre.

! Daher besteht in der Therapie der ITP prinzipiell eine Behandlungsoption mit TPO bzw. TPO-Analoga.

Weitere mögliche Indikationen für die Therapie mit *c-mpl*-Agonisten sind:

- Stimulation der Thrombozytopoese vor Thrombozytenapherese in der Herstellung von Thrombozytenkonzentraten,
- Verbesserung des Sammelergebnisses bei der Stammzellapherese in Kombination mit G-CSF,
- Beschleunigung der Regeneration der Thrombozytopoese nach myelosuppressiver Chemotherapie oder Bestrahlung bzw. nach anderen myelotoxischen Einflüssen,
- Erhöhung der Thrombozytenzahl im Blut bei Lebererkrankungen, z. B. bei chronischer Hepatitis.

50.7.2 Substanzklassen und Präparate

Prinzipiell ist zwischen rekombinantem humanem TPO (rHuTPO) sowie pegyliertem und trunkiertem rTPO (PEG-rHuMGDF) auf der einen Seite und TPO-Analoga bzw. *c-mpl*-Agonisten auf der anderen Seite zu unterscheiden. Im Folgenden werden die einzelnen Substanzen im Hinblick auf die evaluierte Wirksamkeit, Dosierung und Applikation sowie die publizierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen vorgestellt. Die folgenden Ergebnisse haben die internationale Einschätzung des klinischen Potenzials von TPO entscheidend beeinflusst.

Die subkutane Applikation von pegyliertem, trunkiertem TPO bzw. MGDF führte bei einigen gesunden Thrombozytenspendern zur Produktion von Antikörpern gegen MGDF, die mit endogenem TPO kreuzreagierten und in schweren Thrombozytopenien resultierten (Li et al. 2001; Basser et al. 2002). Seit dieser Beobachtung wurde die Anwendung von sowohl MGDF als auch von »full-length«-Formen von TPO verlassen, obwohl diese unerwünschte Arzneimittelwirkung für rekombinantes TPO nie beobachtet worden ist.

Umso größere Bedeutung wird den c-mpl-Agonisten zukommen. Für 2 Substanzen liegen bereits erfolgversprechende Phase-II- und Phase-III-Daten vor, und weitere c-mpl-Agonisten sind in Entwicklung. Sofern für letztere keine Anwendungserfahrungen am Menschen vorliegen, werden die entsprechenden Vertreter im Folgenden der Vollständigkeit halber nur kurz erwähnt (siehe Übersicht).

Thrombopoetische Wachstumsfaktoren (Kuter 2001)

— Erste Generation:

- rekombinante humane Thrombopoetine: rHuTPO, PEG-rHuMGDF
- Promegapoetin (Chimärer Il-3-Rezeptor und c-mpl-Agonist)

— zweite Generation:

- c-mpl-Peptidagonisten: Romiplostim, PEG-TPOmp, Fab 59
- c-mpl-Nichtpeptidagonisten: Eltrombopag (SB497115, Promacta), AKR-501
- c-mpl-agonistische Antikörper: VB22B sc(Fv)2

Rekombinantes humanes TPO (rHuTPO)

rHuTPO ist ein vollständig glykosyliertes Protein mit derselben Aminosäuresequenz wie TPO und wurde aus CHO-Zellen (»chinese hamster ovary«) gewonnen. Die Molekularmasse von 90 kDa weicht geringgradig von TPO (95 kDa) ab, was auf ein verändertes Glykosylierungsmuster zurückgeführt wird. rHuTPO hat nach intravenöser Gabe eine Halbwertszeit von ca. 20–30 h und führte innerhalb von 4 Tagen zu einem deutlichen Thrombozytenanstieg, der sein Maximum im Mittel 12 Tage nach Injektion erreichte (Vadhan-Raj 1998).

Nach nicht myeloablativer cisplatinhaltiger Chemotherapie konnte eine Therapie mit rHuTPO sowohl den Thrombozyten nadir abschwächen, als auch die Dauer der Thrombozytopenie verkürzen, was in einem verringerten Bedarf an Thrombozytentransfusionen resultierte (Vadhan-Raj et al. 1997). Während der Behandlung metastasierter Sarkome mit Adriamycin und Ifosfamid war das Timing der rHuTPO-Gabe dabei entscheidend: Durch Einzelgaben

jeweils vor und nach den geplanten Therapiezyklen konnte der Transfusionsbedarf an Thrombozytenkonzentraten deutlich gesenkt werden (Vadhan-Raj et al. 2003).

In einer Studie zur Arzneimittelsicherheit und -aktivität von rHuTPO in der Mobilisation autologer hämatopoetischer Stammzellen wurden 29 Patientinnen mit Mammakarzinom, die sowohl rHuTPO als auch G-CSF (Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor) erhielten, mit einer Gruppe von 20 identisch vorbehandelten Patientinnen, welche nur G-CSF zur Stammzellmobilisation erhielten, verglichen. Die Ernte von CD34⁺-Zellen konnte durch die Kombinationsbehandlung deutlich verbessert bzw. die Anzahl der Apheresesitzungen vermindert werden. Entsprechend verkürzten sich die Neutropenie- und die Thrombozytopeniephase nach Hochdosischemotherapie und autologer Transplantation mit diesen Zellen um jeweils einen Tag. Zudem bestand ein leicht verringertes Transfusionsbedürfnis für Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate (Somlo et al. 1999). Auch Daten aus Tierversuchen zeigen, dass die Behandlung des Stammzell donors mit rHuTPO zur beschleunigten Regeneration der Thrombozytopenie im Empfänger resultiert (Fibbe et al. 1995).

Allerdings war die Anwendung von rHuTPO ineffektiv im Sinne einer verkürzten Thrombozytopenie, wenn es nach myeloablativer Therapie im Rahmen von allogenen Stammzelltransplantationen angewendet wurde (Nash et al. 2000). Auch nach einer Induktionstherapie zur Behandlung akuter myeloischer Leukämien war eine beschleunigte Regeneration der Thrombozytopenie nicht dokumentierbar, bei allerdings deutlich gesteigerter Megakaryopoese im Knochenmark derselben Patienten (Douglas et al. 2002).

Pegyliertes, trunkiertes humanes TPO (PEG-rHuMGDF)

Peglylierter rekombinanter humaner Megakaryozytenwachstums- und Entwicklungsfaktor (PEG-rHuMGDF) besteht aus den 163 Aminosäuren des Aminoterminus des TPO in Kopplung an eine Polyethylenglykoluntereinheit von 20 kDa. Das pegylierte Protein hat eine Molekularmasse von ca. 60 kDa und eine Halbwertszeit nach subkutaner Injektion von 25–35 h. Hierbei ist die Pegylierung von entscheidender Bedeutung, denn ohne die PEG-Untereinheit wird rHuMGDF sofort eliminiert und ist kaum wirksam. PEG-rHuMGDF führt dosisabhängig zu einem Thrombozytenanstieg, der nach 5 Tagen beginnt und sein Maximum ca. 10–14 Tage nach Injektion erreicht (Kuter et al. 2001).

Zum Einsatz von PEG-rHuMGDF existiert eine größere Menge klinischer Daten im Vergleich zu rHuTPO. Ähnlich wie bei rHuTPO konnte gezeigt werden, dass PEG-rHuMGDF nach nicht myeloablativen Chemotherapien den Plättchennadir abschwächt und die Thrombozytopeniedauer verkürzt. Dieser Effekt scheint sogar mit einer

Einzeldosis PEG-rHu-MGDF erreichbar zu sein (Basser et al. 1996; Basser et al. 2000).

Auch Daten zur Therapie der Immnthrombozytopenie liegen vor. Sie zeigen, dass PEG-rHu-MGDF in der Behandlung dieser Erkrankung effektiv ist, d. h. es konnten Anstiege der Thrombozyten erreicht werden. Gesunde Spender von Thrombozytenkonzentraten zeigten eine dosisabhängige Steigerung der Produktion funktionell intakter Thrombozyten (Kuter et al. 2001). Nach myeloablativer Konditionierung für autologe Stammzelltransplantationen war PEG-rHu-MGDF – ähnlich wie rHuTPO – ineffektiv in der Verkürzung der Thrombopeniephase (Basser et al. 1997; Bolwell et al. 2000; Schuster et al. 2002).

Die für das Schicksal von PEG-rHuMGDF entscheidende Studie wurde mit über 1.000 gesunden Probanden durchgeführt, von denen 538 PEG-rHuMGDF (bis zu 3 Dosen à 3 µg/kgKG alle 28 Tage) und 528 Placebo erhielten. Bei 13 Patienten der Verumgruppe kam es allerdings zur Thrombozytopenie im Rahmen einer Antikörperantwort gegen PEG-rHuMGDF mit Kreuzreaktion gegen endogenes Thrombopoetin (Li et al. 2001).

! Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der klinische Einsatz von thrombopoetischen Wachstumsfaktoren der ersten Generation (rHuTPO und PEG-rHuMGDF) komplett eingestellt.

Promegapoetin

Obwohl dieser Designeragonist für den Il-3-Rezeptor und den TPO-Rezeptor sich im Tierversuch und in vitro als wirksamer Stimulator der Megakaryo- bzw. Thrombozytose erwies (Doshi et al. 2001), fand eine klinische Weiterentwicklung nicht statt (Kuter 2007).

c-mpl-Peptidagonisten

Peptidagonisten am TPO-Rezeptor ohne Sequenzhomologie zu Thrombopoetin wurden bereits 1997 beschrieben (Cwirla et al. 1997). Das Problem der kurzen In-vivo-Halbwertszeiten der Peptidagonisten wurde von verschiedenen Gruppen z. B. durch Pegylierung oder Bindung an Ig-Fragmente gelöst.

Romiplostim (AMG 531)

Hier handelt es sich um Designer-»Peptibody«, d. h. um einen Peptidagonisten am TPO-Rezeptor, dessen Peptidkomponente aufgrund ihrer Tertiärstruktur kompetitiv an c-mpl bindet, aber keine Sequenzhomologie zu endogenem TPO aufweist. Die c-mpl-bindende Untereinheit ist kovalent an ein IgG-Fc-Fragment gebunden, das die Halbwertszeit des Moleküls durch Bindung an den endothelialen FcRn-Recycling-Rezeptor (neonataler Fc-Rezeptor) verlängert (Wang et al. 2004). Daten aus Phase-I-Studien zeigten einen dosisabhängigen Effekt auf die Thrombozytenproduktion.

! Eine klinisch effektive Dosis von 2,0 µg/kgKG wurde ermittelt und resultiert in einer Verdopplung der Thrombozytenzahlen innerhalb von 5 Tagen mit einem Maximaleffekt nach 12–15 Tagen.

Romiplostim ist nach intravenöser und nach subkutaner Applikation aktiv und war bisher nicht mit Antikörperbildung assoziiert.

Mittlerweile existieren Daten aus Studien der Phasen I–III mit ITP-Patienten. Hier wurden Patienten mit Immnthrombozytopenie dauerhaft mit Romiplostim behandelt. In allen Fällen war Romiplostim in der Erhöhung der Thrombozytenzahlen effektiv (Bussel et al. 2006b; Kuter et al. 2008). Insgesamt wurden in den beiden großen Studien 271 Patienten mit chronischer ITP mit Romiplostim behandelt. Der primäre Endpunkt »dauerhafter Thrombozytenanstieg« war in den placebokontrollierten Studien definiert als Thrombozytenkonzentration über 50.000/µl in mindestens 6 der wöchentlich analysierten Blutbildern während der letzten 8 Behandlungswochen mit Romiplostim (Gesamtbehandlungsdauer 24 Wochen). 61% der nicht splenektomierten und 38% der splenektomierten Patienten erreichten diesen Endpunkt.

Romiplostim wird von der Firma Amgen unter dem Handelsnamen NPlate® vertrieben und ist seit dem 22.08.2008 von der Amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde FDA zur Behandlung der chronischen therapieresistenten ITP (nach Therapieversagen von Kortikosteroiden, Immunglobulinen oder Splenektomie) zugelassen (U.S. Food and Drug Administration, Drug Information vom 25.08.08, www.fda.gov).

Pegyliertes TPO-mimetisches Peptid (PEG-TPOmp)

Hier wurde die Pegylierung gewählt, um die Halbwertszeit in vitro zu verlängern. In-vivo-Daten von Mäusen und Hunden belegen die Wirksamkeit in der Erhöhung der Thrombozytenzahlen. In einer Phase-I-Studie mit 40 gesunden, männlichen Probanden erhöhte PEG-TPOmp die Konzentration funktionell intakter Thrombozyten um das 1,4- bis 3,2-fache 10–12 Tage nach i.v.-Injektion von 0,375–3 µg/kgKG (Cerneus et al. 2005).

Fab 59

Ein weiteres Designer-TPO-Mimetikum wurde nach Screening von Peptidbibliotheken hergestellt, indem 2 c-mpl-bindende, aber strukturell mit TPO nicht verwandte 14-Aminosäuren-Peptide in »complementarity determining regions« (CDR) sowohl der leichten als auch der schweren Kette vollständig humaner Fab-Fragmente inseriert wurden (Frederickson et al. 2006). Das resultierende Fab 59 ist in vitro äquipotent im Vergleich zu rHuTPO. Bei Mäusen allerdings zeigt es – möglicherweise aufgrund von Unterschieden in der Bindungsstärke an den murinen TPO-Re-

zeptor – eine 30-fach verminderte Effektivität. Es existieren keine publizierten Daten zum Einsatz in Menschen.

c-mpl-Nichtpeptidagonisten

Im Screeningverfahren wurden nicht nur Peptidbanken, sondern auch Sammlungen von »small molecules« auf ihre Effektivität in der Stimulation von Reportergenen wie z. B. STAT in TPO-abhängig wachsenden Zelllinien hin untersucht. Mehrere Gruppen haben entsprechende Daten veröffentlicht, und für 2 Nichtpeptidagonisten des TPO-Rezeptors existieren Daten zur Anwendung im Menschen.

Eltrombopag

Bei Eltrombopag ([3'-[N'-[1-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydropyrazol-4-ilydene]hydrazino]-2'-hydroxybiphenyl-3-Carboxylsäure], SB497115, Promacta) handelt es sich um ein oral verfügbares »small molecule« mit einer relativen Molekularmasse von 546. Eltrombopag wird auf nüchternen Magen einmal täglich eingenommen und stimuliert dosisabhängig die Thrombozytopoese. Bei Einnahme von 75 mg/Tag ist eine Steigerung der Thrombozytenzahlen um mindestens das 1,5-fache ab Tag 7 zu erwarten (Jenkins et al. 2007).

! In einer randomisierten, kontrollierten Doppelblind-Phase-II-Studie in ITP-Patienten konnte eine Reduktion der Blutungsereignisse bei Einnahme von 50 bzw. 75 mg/Tag über eine Zeitdauer von 6 Wochen demonstriert werden (Bussel 2006a).

Nach Absetzen von Eltrombopag kam es bei den meisten Patienten zu einem erneuten Abfall der Thrombozyten. In einer weiteren Studie war Eltrombopag placebokontrolliert und dosisabhängig in Patienten mit therapierefraktärer ITP effektiv. Den primären Endpunkt (Thrombozyten $\geq 50.000/\mu\text{l}$ an Behandlungstag 43) erreichten 28% der mit 30 mg behandelten Patienten (durchschnittliche Thrombozytenzahl $26.000/\mu\text{l}$), 70% der mit 50 mg ($128.000/\mu\text{l}$) und 81% der mit 75 mg behandelten Patienten ($183.000/\mu\text{l}$). Blutungsereignisse waren bei den Respondern ebenfalls reduziert (Bussel 2007).

! Eine weitere Indikation für Eltrombopag ist die Anhebung der Thrombozytenzahlen bei Patienten mit Thrombozytopenie im Rahmen einer chronischen Hepatitis C.

Auch hier konnte die dosisabhängige Steigerung der Thrombozytenkonzentration in einer randomisierten Phase-II-Studie gezeigt werden (McHutchinson et al. 2006; McHutchinson et al. 2007). Konsekutiv waren die Patienten mit Interferon behandelbar und schlossen die Interferontherapie in Kombination mit Eltrombopag wiederum dosisabhängig erfolgreich ab.

AKR-501

AKR-501 (ehemals YM 477) ist ein zweites oral verfügbares c-mpl-agonistisches »small molecule«, das in vitro und in vivo dosisabhängig eine Stimulation der Megakaryo- und Thrombozytopoese bewirkt. Im Vergleich zu Eltrombopag scheint AKR-501 potenter zu wirken. Einzeldosen von 20 mg führten zu einem ca. 1,75-fachen Thrombozytenanstieg bei gesunden Kontrollpersonen. AKR-501 wird verlässlich resorbiert und hat eine Halbwertszeit im Serum von ca. 16 h (Desjardins et al. 2006). Klinische Studien zum Stellenwert von AKR-501 in der Therapie von Patienten mit ITP, Lebererkrankungen oder nach Chemotherapie sind in Planung.

TPO-agonistische Antikörper

Monoklonale Antikörper vereinigen mehrere wünschenswerte Eigenschaften für gezielte Therapien auf sich:

- spezifische Bindung an Zielstrukturen mit hoher Affinität,
- niedrige Immunogenität und klinische Sicherheit als Serumproteine,
- lange Halbwertszeiten.

Antikörper mit klinischen Anwendungen im Sinne einer Inhibition oder Zerstörung von Zielzellen sind seit einigen Jahren im klinischen Einsatz. Rezeptoragonistische Antikörper für die Klinik gibt es bislang allerdings nicht. 2 Substanzen, die ursprünglich aus Anti-c-mpl-Antikörpern entwickelt wurden, funktionieren im Tiermodell als wirksame c-mpl-Agonisten, ohne zytotoxisch zu wirken. Daten zur Anwendung am Menschen existieren nicht.

TPO-Minibodies

Hier wurden aus Anti-c-mpl-Antikörpern die variablen Regionen der schweren bzw. leichten Ketten isoliert und zu kleinen bivalenten Antikörperfragmenten umgebaut. Ein solcher Minibody (VB22B sc(Fv)2) erhöht bei Cynomolgus-Affen effektiv die Thrombozytopoese. In vitro binden solche Designermoleküle auch an mutierte TPO-Rezeptoren, wie sie bei der seltenen kongenitalen amegakaryozytären Thrombozytopenie (CAMT) auftreten (Orita et al. 2005).

MA01G4G344

Hier handelt es sich um einen ursprünglichen IgG₁-Antikörper (MA01) gegen humanes c-mpl aus der Maus. Nach Veränderung der konstanten Schwerkettenregion zu IgG₄ (MA01G4) und des Hinge-Abschnittes zu IgG₃ (MA01G4G344) erhöhte sich die agonistische Aktivität in vitro. Nach Injektion in Hu-c-mpl-exprimierende transgene Mäuse kam es nach einer einzelnen Injektion zu einer Erhöhung der Thrombozytenzahlen für länger als einen Monat (Kai et al. 2006).

50.7.3 Ausblick

Die Entwicklung thrombopoetischer Wachstumsfaktoren ist durch einen historischen Rückschlag gekennzeichnet. Die Bildung von Autoantikörpern mit konsekutiver, schwer behandelbarer Thrombozytopenie bei gesunden Probanden nach Gabe von PEG-rHuMGDF war andererseits eine bedeutende Lehre in der Arzneimittelentwicklung.

Mittlerweile existieren einige alternative Substanzen zur Stimulation der Thrombozytenproduktion ohne erkennbare Immunogenität. Romiplostim als c-mpl-agonistisches Designerpeptid steht in den USA seit dem 22.08.2008 zur Therapie der therapierefraktären ITP zur Verfügung. Eltrombopag als Vertreter der oral verfügbaren »small molecule«-c-mpl-Agonisten wird voraussichtlich bald klinisch zur Therapie von Patienten mit ITP oder Hepatitis-C-assoziiierter Thrombozytopenie eingesetzt werden. Weitere mögliche Indikationen wie der Einsatz in gesunden Stammzell- bzw. Thrombozytenspendern oder bei Patienten nach myelosuppressiver Chemotherapie müssen geprüft werden.

Es ist zu erwarten, dass in wenigen Jahren einige weitere TPO-Mimetika Zulassungsreife erlangen werden. Auf dem Weg zur Optimierung des Einsatzes einzelner Substanzen im Individualfall sind weiterführende Studien zu Langzeiteffekten und zu krankheitsspezifischen Indikationen unverzichtbar. Insbesondere die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist bisher nicht ausreichend evaluiert. Zwar deuten erste Ergebnisse auf eine hervorragende Verträglichkeit der neuen Substanzen hin, doch bleiben mehrere Fragen zur Langzeitsicherheit offen. Darunter fallen substanzspezifische Nebenwirkungen wie Thromboseeigung durch Plättchenaktivierung oder Knochenmarkfibrose durch aus Megakaryozyten freigesetztes TGF- β sowie wachstumsfaktorassoziierte Nebenwirkungen wie die potenzielle Stimulation maligner Zellen bei Tumor- bzw. Leukämiepatienten.

Literatur

- Abkowitz JL, Chen J (2007) Studies of c-Mpl function distinguish the replication of hematopoietic stem cells from the expansion of differentiating clones. *Blood* 109: 5186–5190
- Avecilla ST, Hattori K, Heissig B et al. (2004) Chemokine-mediated interaction of hematopoietic progenitors with the bone marrow vascular niche is required for thrombopoiesis. *Nat Med* 10: 64–71
- Basser RL, O'Flaherty E, Green M, Edmonds M, Nichol J, Menchaca DM, Cohen B, Begley CG (2002) Development of pancytopenia with neutralizing antibodies to thrombopoietin after multicycle chemotherapy supported by megakaryocyte growth and development factor. *Blood* 99: 2599–2602
- Basser RL, Underhill C, Davis I et al. (2000) Enhancement of platelet recovery after myelosuppressive chemotherapy by recombinant human megakaryocyte growth and development factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 18: 2852–2861
- Basser RL, Rasko JE, Clarke K et al. (1997) Randomized, blinded, placebo-controlled phase I trial of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor with filgrastim after dose-intensive chemotherapy in patients with advanced cancer. *Blood* 89: 3118–3128 [erratum in *Blood* 1997; 90(6): 2513]
- Basser RL, Rasko JE, Clarke K et al. (1996) Thrombopoietic effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) in patients with advanced cancer. *Lancet* 348: 1279–1281
- Bolwell B, Vredenburgh J, Overmoyer B, Gilbert C, Chap L, Menchaca DM, Cruickshank S, Glaspy J (2000) Phase 1 study of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) in breast cancer patients after autologous peripheral blood progenitor cell (PBPC) transplantation. *Bone Marrow Transplant* 26: 141–145
- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN et al. (2007) Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 357(22): 2237–47
- Bussel JB, Cheng G, Saleh M, Kovaleva L, Stone N, Mayer B, Jenkins J, Provan A (2006a) Analysis of Bleeding in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Eltrombopag, an Oral Platelet Growth Factor. *ASH Annual Meeting Abstracts* 108: 475
- Bussel JB, Kuter DJ, George JN et al. (2006b) AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 355: 1672–1681
- Cerneus D, Brown K, Harris R et al. (2005) Stimulation of Platelet Production in Healthy Volunteers by a Novel Pegylated Peptide-Based Thrombopoietin (TPO) Receptor Agonist. *ASH Annual Meeting Abstracts* 106: 1249–
- Cwirla SE, Balasubramanian P, Duffin DJ et al. (1997) Peptide agonist of the thrombopoietin receptor as potent as the natural cytokine. *Science* 276: 1696–1699
- de Sauvage FJ, Hass PE, Spencer SD et al. (1994) Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. *Nature* 369: 533–538
- Desjardins RE, Tempel DL, Lucek R, Kuter DJ (2006) Single and Multiple Oral Doses of AKR-501 (YM477) Increase the Platelet Count in Healthy Volunteers. *ASH Annual Meeting Abstracts* 108: 477
- Doshi PD, Giri JG, Abegg AL et al. (2001) Promegapoietin, a family of chimeric growth factors, supports megakaryocyte development through activation of IL-3 and c-Mpl ligand signaling pathways. *Exp Hematol* 29: 1177–1184
- Douglas VK, Tallman MS, Cripe LD, Peterson LC (2002) Thrombopoietin administered during induction chemotherapy to patients with acute myeloid leukemia induces transient morphologic changes that may resemble chronic myeloproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 117: 844–850
- Fibbe WE, Heemskerk DP, Laterveer L, Pruijt JF, Foster D, Kaushansky K, Willemze R (1995) Accelerated reconstitution of platelets and erythrocytes after syngeneic transplantation of bone marrow cells derived from thrombopoietin pretreated donor mice. *Blood* 86: 3308–3313
- Frederickson S, Renshaw MW, Lin B et al. (2006) A rationally designed agonist antibody fragment that functionally mimics thrombopoietin. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 14307–14312
- Jenkins JM, Williams D, Deng Y, Uhl J, Kitchen V, Collins D, Erickson-Miller CL (2007) Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood* 109: 4739–4741
- Kai M, Motoki K, Yoshida H et al. (2006) Domain Subclass Conversion Improved Activity of Anti-Mpl Agonist Antibodies in the Form of Whole IgG. *ASH Annual Meeting Abstracts* 108: 1134
- Kelemen E, Cserhati I, Tanos B (1958) Demonstration and some properties of human thrombopoietin in thrombocythaemic sera. *Acta Haematol* 20: 350–355
- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al. (2008) Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 371(9610): 395–403

- Kuter DJ (2007) New thrombopoietic growth factors. *Blood* 109: 4607–4616
- Kuter DJ, Goodnough LT, Romo J, DiPersio J, Peterson R, Tomita D, Sheridan W, McCullough J (2001) Thrombopoietin therapy increases platelet yields in healthy platelet donors. *Blood* 98: 1339–1345
- Li J, Yang C, Xia Y, Bertino A, Glaspy J, Roberts M, Kuter DJ (2001) Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 98: 3241–3248
- McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML et al. (2007) Eltrombopag for Thrombocytopenia in Patients with Cirrhosis Associated with Hepatitis C. *N Engl J Med* 357: 2237–47
- McHutchinson JG, Afdhal NH, Dusheiko G et al. (2006) Eltrombopag, an oral platelet growth factor, facilitates initiation of interferon therapy in subjects with HCV associated thrombocytopenia: results from a phase II placebo controlled, double-blind, dose-ranging study. *Hepatology* 44: Abstract 692A
- Nash RA, Kurzrock R, DiPersio J et al. (2000) A phase I trial of recombinant human thrombopoietin in patients with delayed platelet recovery after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 6: 25–34
- Orita T, Tsunoda H, Yabuta N et al. (2005) A novel therapeutic approach for thrombocytopenia by minibody agonist of the thrombopoietin receptor. *Blood* 105: 562–566
- Scheding S, Bergmann M, Shimosaka A, Wolff P, Driessen C, Rathke G, Jaschonek K, Brugger W, Kanz L (2002) Human plasma thrombopoietin levels are regulated by binding to platelet thrombopoietin receptors in vivo. *Transfusion* 42: 321–327
- Schuster MW, Beveridge R, Frei-Lahr D et al. (2002) The effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) on platelet recovery in breast cancer patients undergoing autologous bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 30: 1044–1050
- Somlo G, Sniecinski I, ter Veer A et al. (1999) Recombinant human thrombopoietin in combination with granulocyte colony-stimulating factor enhances mobilization of peripheral blood progenitor cells, increases peripheral blood platelet concentration, and accelerates hematopoietic recovery following high-dose chemotherapy. *Blood* 93: 2798–2806
- Vadhan-Raj S, Patel S, Bueso-Ramos C et al. (2003) Importance of predosing of recombinant human thrombopoietin to reduce chemotherapy-induced early thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 21: 3158–3167
- Vadhan-Raj S, Murray LJ, Bueso-Ramos C et al. (1997) Stimulation of megakaryocyte and platelet production by a single dose of recombinant human thrombopoietin in patients with cancer. *Ann Intern Med* 126: 673–681
- Vadhan-Raj S (1998) Recombinant human thrombopoietin: clinical experience and in vivo biology. *Semin Hematol* 35: 261–268
- Wang B, Nichol JL, Sullivan JT (2004) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther* 76: 628–638