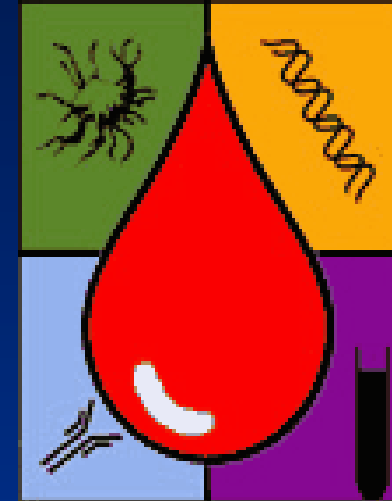




MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
WIEN

Faktorenersatz



Ingrid Pabinger-Fasching

Klinik für Innere Medizin I

Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie

Faktorenersatz

- Hämophilie
- Erworbener F VIII-Inhibitor
- Von Willebrand Syndrom
- Lebersynthesestörung
- Disseminierte intravasale Gerinnung
- Aufhebung von Vitamin K- Antagonisten

Hereditary bleeding disorders

	Decreased (lacking) coagulation factor	bleeding
Hemophilia A	VIII	< 50%
Hemophilia B	IX	< 50%
von Willebrands disease	vWF	< 50%
F XI-deficiency	XI	< 20%
F VII-deficiency	VII	< 20%
F X or II-deficiency	X or II	< 20%
F XIII-deficiency	XIII	< 1%
No bleeding tendency: F XII-deficiency		

HÄMOPHILIE

Klinische Blutungsmanifestation in Abhängigkeit von der Restaktivität der Gerinnungsfaktoren

<i>Schweregrad</i>	<i>F VIII oder IX</i>	<i>Klinisches Erscheinungsbild</i>
schwer	< 1%	Spontanblutungen; führt ohne Behandlung zur Invalidität
mittelschwer	1 - 5%	bei > 2% Restaktivität kaum Spontanblutungen; Gelenks - und Muskelblutungen seltener, weniger ausgeprägt
leicht	5 - 15%	schwere Blutungen nur nach Operationen und Verletzungen
Subhämophilie	15 - 50%	Blutungsneigung nur bei größeren Operationen und Verletzungen

Hämophilie A: Faktor VIII - Mangel

Hämophilie B: Faktor IX - Mangel

Erbgang:	X - chromosomal rezessiv
Häufigkeit:	1 : 10 000 - 20 000 (tritt bei allen ethnischen Gruppen auf) 80% Hämophilie A 20% Hämophilie B
Klinische Manifestationen:	das klinische Erscheinungsbild ist bei Hämophilie A und B gleich Blutungen: Gelenke Muskeln Weichteile subkutane Hämatome Magendarmblutungen Gehirnblutungen Hämaturie

SUBSTITUTION IM FALLE EINER OP ODER BEI SCHWERERER BLUTUNG

Annahme: 1 IE / kg KG

→ Anstieg von Plasma F VIII um 1.5 - 2.5%
von Plasma F IX um 1 - 1.5%

Ziel: normale Gerinnungsbereitschaft
80 - 120% Plasma F VIII / IX

Vor geplanter OP Ausschluß eines Inhibitors
Üblicherweise keine Thromboseprophylaxe !
Keine rückenmarksnahe Anästhesie !

FAKTORENSUBSTITUTION BEI LEBENSBEDROHLICHEN SITUATIONEN

substituieren statt operieren!

1. Substitution

2. Weitere Diagnostik

Nebenwirkungen der Faktor VIII/IX - Substitution

- (Übertragung von Viren)
- (Allergische Reaktionen)
- Inhibitorbildung
 - Therapie bei Inhibitor: aktivierter Faktor VII (Novoseven®) oder Factor VIII Bypassing Activity (FEIBA®)

LEICHTE HÄMOPHILIE / SUBHÄMOPHILIE

Vorwiegend postoperative / posttraumatische Blutungen

Behandlung: DDAVP i.v. 0.4 ug/kg (oder intranasal)
(Desamino - D - Arginin Vasopressin)
Minirin / Octostim

Faktorenkonzentrate nur in lebensbedrohlichen Situationen

Patienten mit Faktor VIII Inhibitor

- Bei Patienten mit Hämophilie A
- Spontaner Inhibitor

Eigene und substituierte Faktoren werden
durch Antikörper rasch eliminiert

Leitbefund: Verlängerte APTT

Therapie: FEIBA® oder Novoseven®

Hemmkörperelimination

CASE REPORT

- Patient female, 62 years of age
 - Hospital admission because of multiple hematoma and abdominal pain
 - **APTT prolonged**, further tests were not performed

CASE REPORT

- Patient female, 62 years of age
 - Patient had 3 surgical interventions with ongoing severe bleeding

Treatment before admission at university hospital

Erythrocyte conc	40 U
FFP	54 U
Thrombocyte conc	3 U
Prothrombincomplex	5.000 U
F VIII conc	12.000 U
F XIII conc	1.250 U
DDAVP	75 µg
Aprotinin	2.000 kU
Novoseven	4.8 mg

CASE REPORT

- Patient female, 62 years of age

- Laboratory results:

- Hemoglobin: 7.3
- Hematocrit: 21%
- Prothrombin time: 90%

- APTT 55 sec (normal < 38 sec)

- Factor VIII 2%

- Factor VIII inhibitor: 12 BU/ml

Spontaneous factor VIII inhibitor

CASE REPORT

Course of disease

- Patient female, 62 years of age
 - Full recovery after immune adsorption, short term Novoseven® and Beriate® immunosuppression with cyclophosphamide and prednisone

Von Willebrand Erkrankung

Prävalenz: 1 auf 1 Million Typ III

0.14 - 0.5% Typ I

Ist damit die häufigste
angeborene Blutgerinnungsstörung

Charakteristisch: Epistaxis, Gingivablutungen,
Hämatome, Menorrhagien

Screening - Test: Blutungszeit, PFA (Platelet function
analyser)

THERAPIE DER VON WILLEBRAND ERKRANKUNG

Typ I: DDAVP i.v. (0.4µg/kg KG)
 nasal (300 µg)

vWF hältige F VIII – Konzentrate
bei bedrohlichen Blutungen

Typ II + III vWF hältige F VIII – Konzentrate
 30 - 50E / kg KG 1 - 2 x täglich

Monitoring mit F VIII:C bzw vWF-Aktivität
Fibrinolysehemmer (Cyclocapron)

Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG oder DIC)

- Intravasale Gerinnungsaktivierung mit intravasaler Fibrinbildung, die durch Thrombosierung der Mikrozirkulation zum Organversagen führen kann
- Begleitzustand einer Erkrankung
 - Infektionen, insbesondere Meningokokken
 - Operation/Polytrauma/Geburt/Verbrennung
 - Immunologisch
 - Malignom
 - Und andere
- Führt zur Verminderung (Verbrauch) von Gerinnungsfaktoren (v.a. Fibrinogen), Gerinnungsinhibitoren (Antithrombin, Protein C) und Thrombozyten

Disseminierte intravasale Gerinnung -Therapie

- **Behandlung der Grundkrankheit**
- Substitution von Plasma, Fibrinogen, Plättchen
- Heparin bei Thromboembolien
- Aktiviertes rekombinantes Protein C Konzentrat bei Sepsis und schlechter Prognose des Patienten

Gerinnungstherapie bei Patienten mit Lebererkrankungen

Ohne Blutung und invasivem Eingriff
keine Therapie

Bei invasivem Eingriff und PTZ < 40%
Gabe von Prothrombin-Komplex-
Konzentrat und/oder Plasma unmittelbar
vor dem Eingriff

Thrombozytenkonzentrat bei schwerer
Thrombopenie bei Operationen

Klinische Konsequenzen

Gerinnungsfaktoren

- < 50% → postoperative Blutungen
- < 20% → spontane Blutungen

Durch verminderte Gerinnungsinhibitoren und verminderte Clearance von aktivierten Faktoren erhöhtes Risiko für disseminierte intravasale Gerinnung

Aufhebung der Wirkung von Vitamin K Antagonisten (Marcoumar, Sintrom)

Antidot Vitamin K

Konaktion 5-10 mg per os oder iv

Wirkt nach 12-24 Stunden

Nicht auf Vitamin K vergessen !

Options available for reversal of oral anticoagulation

- **Prothrombin Complex Concentrates**

(Eg, Beriplex[®] P/N, Prothromplex[®])

- **Contain all factors required**
- **Fast application possible**
- **Low volume**
- **Predictable and measurable effect**
- **May trigger thrombotic events**

- **RecFVIIa (Novoseven[®])**

- **Low volume**
- **Fast application possible**
- **Dose not established**
- **Short lasting effect**
- **No laboratory monitoring**
- **May trigger thrombotic events**

- **Fresh frozen plasma (FFP)**

- **Contains factors required**
- **Risk of fluid overload and viral transmission**
- **Time is required to thaw and transfuse the product**
- **Duration of infusion requires patient monitoring**
- **May fail to completely reverse anticoagulation**
- **May trigger thrombotic events**

Beriplex[®] P/N in the emergency reversal of anticoagulation: a prospective phase III study

Study objectives

- To determine the efficacy of PCC (Beriplex[®] P/N) in the emergency reversal of oral anticoagulation
 - when urgent surgical intervention is required
 - in patients experiencing an acute bleed
- To document the safety and tolerability of Beriplex[®] P/N

Beriplex[®] P/N in the emergency reversal of anticoagulation: a prospective Phase III study

Study design and methodology

- Prospective, open, uncontrolled, multinational, Phase III
- 25 centres in 8 countries (D, AU, CH, LT, HU, PL, ISR, NL)
- Beriplex[®] P/N dosing based on baseline INR:

Baseline INR	Dose of Beriplex [®] P/N
2–3.9	25 IU/kg
4–6	35 IU/kg
>6	50 IU/kg

- Rapid infusion: up to 210 IU/min

Most patients simultaneously received IV Vitamin K

Prespecified outcome and evaluation parameters

- Primary endpoint:
 - 30-minute, post-infusion INR ≤ 1.3
- Secondary endpoints:
 - Clinical efficacy assessed by investigator
 - Recovery of coagulation factors
- Safety assessment:
 - Thrombogenicity markers: D-dimers, F1+2, TAT
 - Adverse events
 - Virus safety: HAV, HBV, HCV, HIV, parvovirus B19

Baseline characteristics

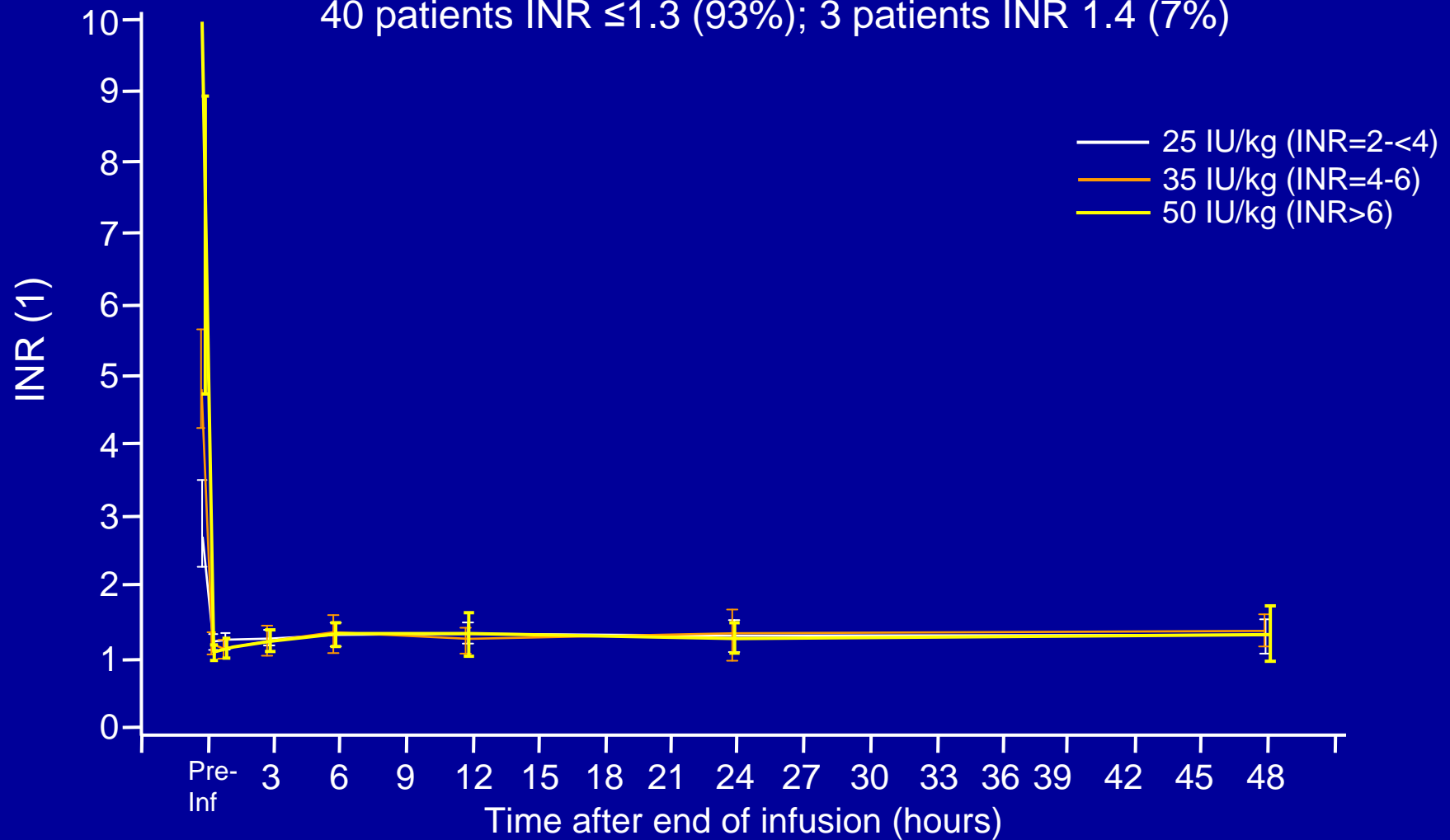
Sex (n) (male/female)	21/22
Age (years) (median/range) >65 years (n)	70 (22–85) 34 (79%)
Body weight (kg) (median/range)	74 (50–112)
Baseline INR median (range)	3.3 (>17 to 2)
Patients requiring emergency intervention (%)	26 (60)
Patients with acute bleeding (%)	17 (40)
Concomitant diseases (>5 patients)	38
Hypertension	29
Coronary heart disease/Diabetes mellitus	10 / 10
Renal failure	9
Atrial fibrillation	8
PAOD / Cardiac failure	6 / 6

Primary endpoint: INR response

Course of INR (mean +/- SD)

Mean INR 1.18 within 30 minutes

40 patients INR ≤ 1.3 (93%); 3 patients INR 1.4 (7%)



Clinical efficacy and recovery

- **Clinical efficacy**

- 40 patients very good (93%)
- 2 patients satisfactory (5%)
- 1 patient questionable

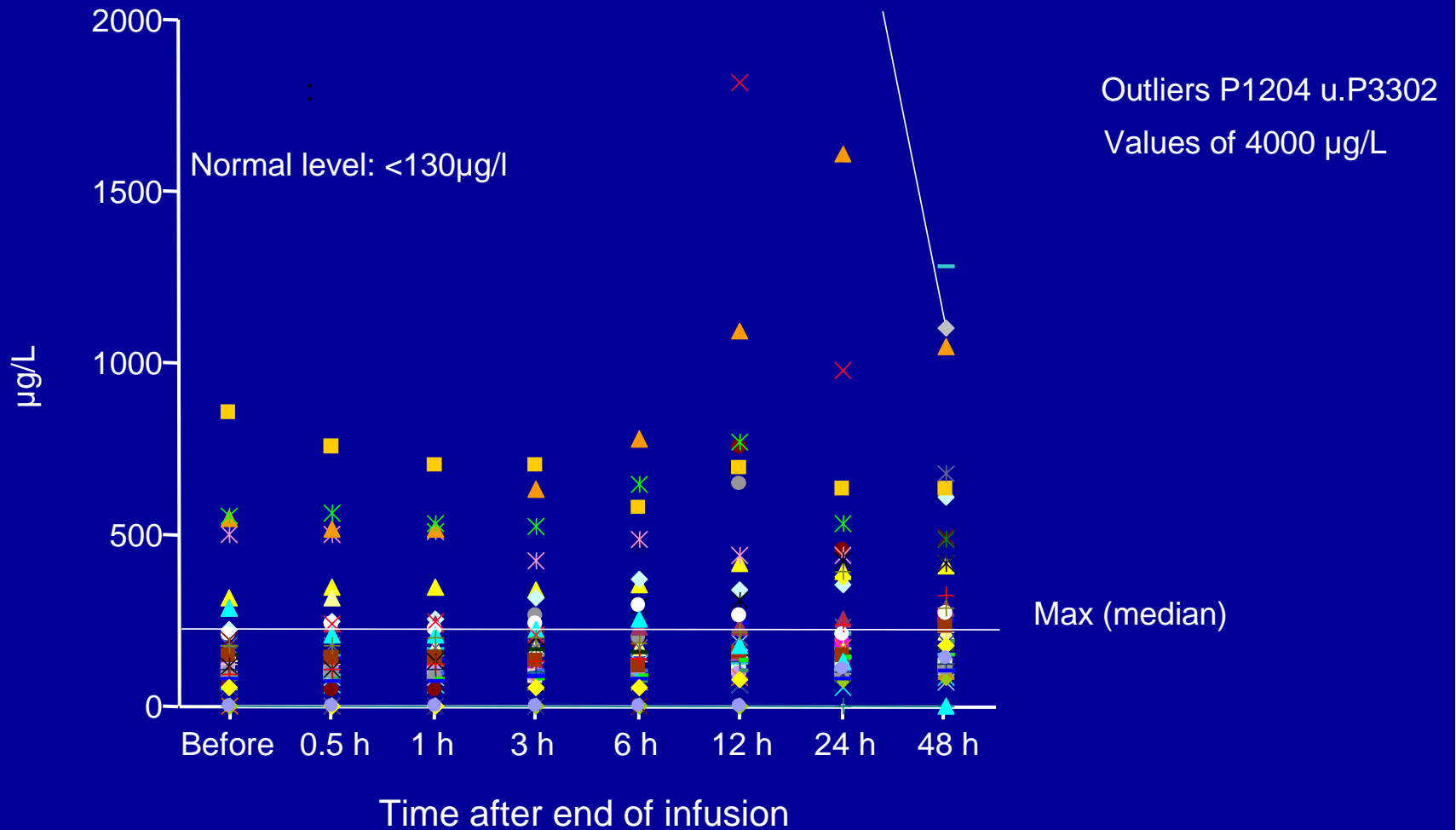
98% of the patients were assessed to have had a “very good” or satisfactory” response to therapy

- **Factor recovery (%/IU/kg)**

- Factor II 1.9
- Factor VII 1.7
- Factor IX 1.3
- Factor X 1.8

Factor recovery was >1 for all coagulation factors administered with Beriplex® P/N

Beriplex[®] P/N Phase III study: D-dimers



Fallbericht 3

- Patientin, 80 Jahre, Vorhofflimmern, Marcoumar seit 11 Jahren, stabile AP bei bekannter KHK, gut eingestellte Hypertonie
- Akute gastrointestinale Blutung mit Hb-Abfall auf 9.5 mg%, INR 5.8
- **Gabe von 5 mg Vitamin K**
- **Gabe von 2 400 IE PCC (z.B. Prothromplex)**
- INR 15 Minuten danach 1.2
- Weitere Diagnostik (Colonoskopie, Gastroskopie)

Zusammenfassung

- Gerinnungsfaktorensubstitution hat den Krankheitsverlauf bei Patienten mit hereditären Gerinnungsstörungen massiv verändert
 - Vor 50 Jahren schwer behindert und/oder früh verstorben
 - Heute (fast) normale Lebenserwartung und weitgehend normale Lebensführung möglich

Für das exakte und kostensparende Management brauchen wir noch kontrollierte interventionelle Studien (Outcome: Blutungsrisiko, Lebensqualität, Faktorenverbrauch)

- Die Therapie erworbener Gerinnungsstörungen ist teilweise gut mit Gerinnungsfaktorenprodukten möglich.
Um die Wirksamkeit von Maßnahmen zu überprüfen, brauchen wir (randomisierte, kontrollierte) kontrollierte interventionelle Studien mit hartem Outcome (Survival, Tage in Intensivstation, Blutungen, Thrombosen)

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

