

Aus dem Institut für Hämostaseologie und  
Transfusionsmedizin Düsseldorf  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. R. E. Scharf, F.A.H.A.

Risikoadaptierte Hämotherapie bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom unter  
chirurgischer Intervention:  
Nutzen und Verträglichkeit von Haemate<sup>®</sup> P

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Medizin  
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Angelina Viktoria Mandaliev

2009

Als Inauguraldissertation  
gedruckt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. J. Windolf  
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. R. B. Zotz

Korreferent: Prof. Dr. med. K. Grabitz

Meinen Eltern gewidmet...

## Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>9</b>
<b>1. EINLEITUNG UND GRUNDLAGEN.....</b>	<b>11</b>
1.1 Das von-Willebrand-Syndrom.....	12
1.2 Pathogenese und Klinik.....	12
1.2.1 Pathogenese.....	12
1.2.2 Von-Willebrand-Syndrom Typ 1 .....	13
1.2.3 Von-Willebrand-Syndrom Typ 2 .....	14
1.2.4 Von-Willebrand-Syndrom Typ 3.....	14
1.2.5 Das erworbene von-Willebrand-Syndrom (evWS) .....	15
1.2.6 Klinik des von-Willebrand-Syndroms .....	15
1.3 Diagnostik.....	17
1.3.1 Unspezifische diagnostische Parameter .....	17
1.3.2 Spezifische diagnostische Parameter .....	19
1.4 Therapie .....	22
1.4.1 Desmopressin (Minirin®) .....	22
1.4.2 Kryopräzipitate.....	24
1.4.3 (Von-Willebrand-Faktor-haltige) Faktorenkonzentrate .....	24
1.4.4 Alternative Therapiemethoden.....	25
1.5 Haemate® P.....	26
1.5.1 Anwendung.....	26
1.5.2 Verträglichkeit.....	28
1.5.3 Sicherheit.....	29
<b>2. FRAGESTELLUNG.....</b>	<b>32</b>
<b>3. MATERIAL, METHODEN UND PATIENTENKOLLEKTIV .....</b>	<b>35</b>
3.1 Methoden der Datenerhebung.....	35
3.1.1 Einschlusskriterien.....	35

3.2 Patientenkollektiv .....	37
3.3 Definitionen .....	41
3.3.1 Diagnose des von-Willebrand-Syndroms.....	41
3.3.2 Definitionen zeitlicher Angaben .....	42
3.3.3 Definitionen zur Wirksamkeit der Blutungstherapie .....	42
3.4 Labordiagnostische Methoden .....	43
3.4.1 Hämoglobin.....	44
3.4.2 Ristocetin-Kofaktor-Aktivität.....	44
3.4.3 Von-Willebrand-Faktor-Antigen.....	45
3.4.4 Faktorenaktivitäten .....	46
3.4.5 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit .....	48
3.5 Statistische Auswertung .....	49
3.6 Studiendesign.....	50
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>51</b>
4.1 Zur Indikation von Haemate <sup>®</sup> P .....	51
4.1.1 Verabreichung von Haemate <sup>®</sup> P in Abhängigkeit von hämostaseologisch-konsiliarischen Empfehlungen.....	51
4.1.2 Indikation und Verabreichung von Haemate <sup>®</sup> P nach anamnestischen und labordiagnostischen Parametern.....	52
4.1.3 Verabreichung von Haemate <sup>®</sup> P nach Größe der geplanten Operation.....	56
4.1.4 Parameter mit signifikant häufigerer Haemate <sup>®</sup> P-Gabe.....	56
4.2 Zur Wirksamkeit von Haemate <sup>®</sup> P .....	58
4.2.1 Hämoglobin-Abfall mit und ohne Haemate <sup>®</sup> P .....	58
4.2.2 Hämoglobin-Abfall nach von-Willebrand-Syndrom-Typ .....	59
4.2.3 Hämoglobin-Abfall bei zusätzlichen Blutungsrisiken.....	59
4.2.4 Hämoglobin-Abfall nach der Größe der Operation.....	60
4.2.5 Den Hämoglobin-Abfall signifikant beeinflussende Faktoren .....	60
4.2.6 Haemate <sup>®</sup> P-Dosierung nach Zeitpunkt und OP-Größe.....	61

4.2.7 Haemate <sup>®</sup> P-Dosierung nach Zeitpunkt und von- Willebrand-Syndrom-Typ.....	63
4.2.8 Beurteilung der Wirksamkeit.....	64
4.3 Zu Nebenwirkungen von Haemate <sup>®</sup> P.....	65
4.4 Wandel in der Substitutionstherapie im untersuchten Patientenregister von 1981 bis 2006 .....	66
<b>5. DISKUSSION .....</b>	<b>70</b>
5.1 Ergebnisse .....	70
5.2 Limitationen .....	80
5.3 Ausblick/Perspektive .....	82
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>84</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>86</b>
<b>8. PUBLIKATIONEN .....</b>	<b>101</b>
<b>9. DANKSAGUNG .....</b>	<b>102</b>
<b>10. LEBENS LAUF .....</b>	<b>103</b>
<b>11. ANHANG.....</b>	<b>104</b>
11.1 Mitteilungen des Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung.....	105
11.2 Übersicht nach Einzelpatienten über den Verbrauch von Blutprodukten, Faktorenkonzentraten, DDAVP, OP-Größe und - Art, Alter, Geschlecht, von-Willebrand-Syndrom-Typ und zusätzlichen Blutungsrisiken.....	108
11.3 Präoperative Risikoabschätzung der Blutungsneigung .....	113
11.4 Beurteilung der Blutungsschwere .....	115

## Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1 Charakteristische Befundkonstellation der verschiedenen Typen des von-Willebrand-Syndroms</b> .....	21
<b>Tab. 2 Therapie verschiedener Typen und Subtypen des von-Willebrand-Syndroms</b> .....	27
<b>Tab. 3 Patientenkollektiv</b> .....	37
<b>Tab. 4 Altersverteilung</b> .....	38
<b>Tab. 5 Präoperative Laborwerte bezogen auf die Anzahl an Operationen</b>	38
<b>Tab. 6 Blutgruppenverteilung (ABO)</b> .....	38
<b>Tab. 7 Operationen an antikoagulierten von-Willebrand-Syndrom-Patienten</b> .....	39
<b>Tab. 8 Operationen an von-Willebrand-Syndrom-Patienten mit zusätzlichen Gerinnungsstörungen</b> .....	39
<b>Tab. 9 Operationen an von-Willebrand-Syndrom-Patienten mit hämostaseologisch relevanten Vorerkrankungen</b> .....	39
<b>Tab. 10 Einteilung der Operationen/ invasiven Eingriffe nach Größe</b> .....	40
<b>Tab. 11 Haemate<sup>®</sup> P-Gabe in Abhängigkeit von hämostaseologisch-konsiliarischen Empfehlungen</b> .....	51
<b>Tab. 12 Indikation und Verabreichung von Haemate<sup>®</sup> P nach anamnestischen Angaben</b> .....	52
<b>Tab. 13 Indikation und Verabreichung von Haemate<sup>®</sup> P nach präoperativen Laborwerten</b> .....	54
<b>Tab. 14 Verabreichung von Haemate<sup>®</sup> P nach OP-Größe</b> .....	56
<b>Tab. 15 Signifikant indikationsbeeinflussende Parameter bezogen auf die Haemate<sup>®</sup> P-Gabe</b> .....	57
<b>Tab. 16 Perioperativer Hämoglobin-Abfall bei von-Willebrand-Syndrom-Patienten mit Haemate<sup>®</sup> P</b> .....	58
<b>Tab. 17 Perioperativer Hämoglobin-Abfall bei von-Willebrand-Syndrom-Patienten ohne Haemate<sup>®</sup> P</b> .....	58
<b>Tab. 18 Perioperativer Hämoglobin-Abfall nach von-Willebrand-Syndrom-Typ</b> .....	59
<b>Tab. 19 Perioperativer Hämoglobin-Abfall bei Operationen an von-Willebrand-Syndrom-Patienten mit weiteren Blutungsrisiken</b> .....	59

<b>Tab. 20 Perioperativer Hämoglobin-Abfall bei Operationen an</b>	<b>59</b>
<b>von-Willebrand-Syndrom-Patienten ohne Thromboseprophylaxe</b>	<b>59</b>
<b>Tab. 21 Perioperativer Hämoglobin-Abfall nach Operations-Größe</b>	<b>60</b>
<b>Tab. 22 Signifikant häufiger perioperative Hämoglobin-Abfälle <math>\geq 2</math> g/dl bei operierten von-Willebrand-Syndrom-Patienten mit prophylaktischer Heparin-gabe</b>	<b>60</b>
<b>Tab. 23 Signifikant häufiger perioperative Hämoglobin-Abfälle <math>\geq 2</math>g/dl bei großen Operationen an von-Willebrand-Syndrom-Patienten</b>	<b>61</b>
<b>Tab. 24 Präoperative Dosierung von Haemate<sup>®</sup> P (in IU F VIII) nach OP-Größe</b>	<b>61</b>
<b>Tab. 25 Intraoperative Dosierung von Haemate<sup>®</sup> P (in IU F VIII) nach OP-Größe</b>	<b>62</b>
<b>Tab. 26 Postoperative Dosierung von Haemate<sup>®</sup> P (in IU F VIII) nach OP-Größe</b>	<b>62</b>
<b>Tab. 27 Präoperative Dosierung von Haemate<sup>®</sup> P (in IU F VIII) nach von-Willebrand-Syndrom-Typ</b>	<b>63</b>
<b>Tab. 28 Intraoperative Dosierung von Haemate<sup>®</sup> P (in IU F VIII) nach von-Willebrand-Syndrom-Typ</b>	<b>63</b>
<b>Tab. 29 Postoperative Dosierung von Haemate<sup>®</sup> P (in IU F VIII) nach von-Willebrand-Syndrom-Typ</b>	<b>64</b>
<b>Tab. 30 Im Patientenkollektiv beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen</b>	<b>65</b>
<b>Tab. 31 Wandel in der Substitutionstherapie von 1981 bis 2006</b>	<b>67</b>
<b>Tab. 32 Detaillierte Darstellung: Wandel in der Substitutionstherapie</b>	<b>68</b>
<b>Tab. 33 Vergleich der Haemate<sup>®</sup> P-Dosierungen im untersuchten Patientenregister mit Dosisangaben internationaler Studien</b>	<b>78</b>
<b>Tab. 34 Bleeding score nach Rodeghiero et al.</b>	<b>113</b>
<b>Tab. 35 Tabelle zur Erfassung der anamnestischen Blutungsschwere für Patienten mit vWS Typ 1 nach Kunicki et al.</b>	<b>114</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Ak	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ca.	circa
d	Tag
DDAVP	Desmopressin (Minirin <sup>®</sup> )
EK	Erythrozytenkonzentrat
etc.	et cetera
f	female
FFP	fresh frozen plasma
FK	Faktorenkonzentrat
F VIII	Gerinnungsfaktor VIII
h	Stunde
HAV	Hepatitis-A-Virus
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HHU	Heinrich-Heine-Universität
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
H. <sup>®</sup> P	Haemate <sup>®</sup> P
i.d.R.	in der Regel
IHTM	Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
IL	Interleukin
intraop.	intraoperativ
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
IU	Internationale Einheiten
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm

Kryo	Kryopräzipitat
l	Liter
m	male
max.	maximal
min.	Minute(n)
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
OP	Operation
OR	odds ratio
OS	Oberschenkel
periop.	perioperativ
präop.	präoperativ
postop.	postoperativ
PV B19	Parvovirus B19
RR	relatives Risiko
SD	Schilddrüse
sec	Sekunde(n)
s.o.	siehe oben
SSC	Scientific and Standardization Committee
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
TK	Thrombozytenkonzentrat
TVT	tiefe Venenthrombose
u.a.	unter anderem
UKD	Universitätskliniken Düsseldorf
US	Unterschenkel
u.s.w.	und so weiter
V.a.	Verdacht auf
vWF	von-Willebrand-Faktor
vWF-Ag	von-Willebrand-Faktor-Antigen
vWF-Akt.	von-Willebrand-Faktor-Aktivität
vWS	von-Willebrand-Syndrom
Z.n.	Zustand nach

# 1. EINLEITUNG UND GRUNDLAGEN

Die folgende Arbeit wurde initiiert, um die Einflussfaktoren auf die Indikation, die individuelle Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Haemate<sup>®</sup> P (CSL Behring) bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom, die sich chirurgischen Eingriffen unterzogen haben, beurteilen zu können. Trotz bereits vorliegender Studien zu dieser Thematik besteht weiterhin Bedarf an Daten, um Indikationsstellung, Wirksamkeit und Verträglichkeit von Haemate<sup>®</sup> P bei invasiven Eingriffen an Patienten mit zu erwartenden Blutungskomplikationen einschätzen zu können.

Diese Möglichkeiten bot das Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin (IHTM) der Universitätsklinik Düsseldorf (UKD), da hier Haemate<sup>®</sup> P auf Grund seines hohen Gehaltes an von-Willebrand-Faktor über einen langen Zeitraum eingesetzt wurde und wird. Zudem bietet das IHTM als eines der wenigen hämostaseologisch-transfusionsmedizinischen Zentren in Deutschland ein Patientenkollektiv mit vergleichsweise hohem Anteil an Patienten mit von-Willebrand-Syndrom.

Zu Beginn soll hier auf die allgemeinen Grundlagen der die Arbeit betreffenden Themen eingegangen werden.

## **1.1 Das von-Willebrand-Syndrom**

Das von-Willebrand-Syndrom (vWS) ist ein erblicher Gerinnungsdefekt, welcher mit einer Prävalenz bis zu einem Prozent in der Bevölkerung vorliegt und somit die häufigste angeborene hämorrhagische Diathese ist [1-3].

Es wird autosomal vererbt, je nach Ausprägung dominant (Typ 1 und 2) oder rezessiv (Typ 3), und kommt somit, im Gegensatz zur Hämophilie, bei Männern und Frauen gleichsam vor [4;5].

Beobachtet und beschrieben wurde das Krankheitsbild erstmals 1926 von dem finnischen Internisten Erik von Willebrand, welcher es als „erbliche Pseudohämophilie“ bezeichnete [6;7]. Zusammen mit dem Hämatologen Jürgens aus Leipzig publizierte von Willebrand weitere Fälle [8], woher die im deutschen Sprachraum gebrauchte Bezeichnung „von-Willebrand-Jürgens-Syndrom“ stammt [4].

## **1.2 Pathogenese und Klinik**

### **1.2.1 Pathogenese**

Pathogenetisch für die hämorrhagische Diathese ist je nach Typ entweder ein struktureller Defekt oder ein Mangel eines plasmatischen Adhäsivproteins, des so genannten von-Willebrand-Faktors (vWF), welcher 1971 von Zimmerman entdeckt wurde [5;9].

Gebildet wird das vWF-Protein in den Endothelzellen, welche es in den sogenannten „Weibel-Pallade-Bodies“ speichern, und in Megakaryozyten, welche vWF als Granula speichern und bei Bedarf freisetzen können [3;10-12].

Die Freisetzung wird u. a. stimuliert durch Fibrin, Thrombin, Desmopressin (DDAVP) oder Adrenalin [13].

Der vWF hat verschiedene Bindungsdomänen, zum einen für die thrombozytären Rezeptorkomplexe GP Ib-V-IX (A1-Domäne) und GP IIb-IIIa (C1-Domäne), für Kollagen (A3-Domäne) und für den plasmatischen Gerinnungsfaktor VIII:C (D-Domäne).

Dies erklärt die variablen Aufgaben des vWF im Gerinnungssystem. Zum einen initiiert er die primäre Hämostase, indem er die Interaktion zwischen Kollagen der beschädigten subendothelialen Matrix und den thrombozytären Rezeptoren ermöglicht [11;14]. Des Weiteren ist der vWF über den GP IIb-IIIa-Rezeptor an der Aggregation der Thrombozyten beteiligt [14].

Durch Bindung an den plasmatischen Gerinnungsfaktor VIII:C wird dieser vor vorzeitiger Proteolyse geschützt [11].

Zusätzlich funktioniert der von-Willebrand-Faktor als Akut-Phase-Protein und kann deshalb während akuten entzündlichen Prozessen drastisch ansteigen. Hierdurch kann z.B. eine normalerweise erniedrigte vWF-Aktivität verschleiert werden (Pseudonormalisierung) [3].

Das von-Willebrand-Syndrom weist verschiedene Varianten auf, die in den Typen 1 bis 3 unterschieden werden. Je nach Typ liegen quantitative oder qualitative Defekte des von-Willebrand-Faktor-Proteins vor, wodurch sich Besonderheiten in Diagnostik, Klinik und Therapie ergeben [3;4;12;15-17].

### 1.2.2 Von-Willebrand-Syndrom Typ 1

Das vWS Typ 1 ist mit bis zu 80 % [12;18] bei autosomal dominantem Erbgang die häufigste Form und beruht auf einem Mangel an vWF. Klinisch besteht oft nur eine geringe Blutungsneigung, was die Abgrenzung zu nicht Erkrankten erschwert [19;19].

Beachtenswert ist die Tatsache, dass der Plasmaspiegel des vWF bei milden Verlaufsformen nicht zwingend mit der Blutungsschwere korreliert [4;20].

### 1.2.3 Von-Willebrand-Syndrom Typ 2

Hier liegen verschiedene funktionelle Defekte des vWF vor, während die Konzentration normal, erhöht oder erniedrigt sein kann.

In der Literatur werden bis zu 20 Subtypen unterschieden [21].

Bei Typ 2A sind die hochmolekularen Multimere des vWF-Proteins reduziert oder fehlen ganz. Dieser Typ ist unter den Typ 2-Varianten die Häufigste [17;22].

Bei Typ 2M liegt eine Mutation in der A1-Domäne vor, ohne dass die hochmolekularen Multimere reduziert sind. Folge ist, wie auch bei Typ 2A, eine verminderte Interaktion mit Thrombozyten [3;7;13;17].

Typ 2B weist durch Mutationen im thrombozytären Bindungsteil eine gesteigerte Affinität zu Thrombozyten auf, wodurch es zu einem vermehrten Umsatz an Thrombozyten mit konsekutiver Thrombozytopenie kommen kann [7;13;17].

Typ 2N ist durch eine verminderte Bindungskapazität in der Faktor VIII:C-Bindungsregion gekennzeichnet. Durch den hierdurch bedingten verminderten Schutz des vWF resultiert eine verkürzte Halbwertszeit und Reduktion von Faktor VIII. Das Bild kann einer Subhämophilie A ähneln, welche differentialdiagnostisch abzugrenzen ist. Anders als bei den anderen Subtypen neigen die Patienten eher zu Muskel-, Gelenk-, und Weichteilblutungen [3;4;17].

### 1.2.4 Von-Willebrand-Syndrom Typ 3

Bei Typ 3 handelt es sich um die Extremform von Typ 1. Hier ist vWF entweder ganz fehlend oder auf Plasma-Konzentrationen unter 5 % reduziert. Außerdem besteht in der Regel ein Mangel an Faktor VIII(<10 %) [17].

Die Patienten haben schwere Blutungsneigungen, die einem Mischtyp aus thrombozytärem und plasmatischem Blutungstyp entsprechen [13].

Vor allem im Kindesalter können häufig Gelenk- und Muskelblutungen vorkommen [23;24].

In 10-15 % kommt es nach vWF-Substitution zur Bildung von Alloantikörpern gegen vWF, was zu Wirkungsverlust der Therapie führt und anaphylaktische Reaktionen auslösen kann [23].

Bei autosomal rezessivem Erbgang ist dieser Typ sehr selten (Prävalenz 1-3/1.000000 [25;26]).

#### 1.2.5 Das erworbene von-Willebrand-Syndrom (evWS)

Neben den oben beschriebenen erblichen Formen existiert auch eine erworbene Form des vWS. Bei diesem seltenen Krankheitsbild kann es im Rahmen verschiedenster Grunderkrankungen zu funktionellen und quantitativen Störungen des vWF kommen, zum Beispiel durch Bildung von Autoantikörpern gegen vWF (Inhibitoren), durch vermehrte Proteolyse, verminderte Bildung oder durch Adsoption des vWF auf maligne Zellen. Als typische assoziierte Grunderkrankungen sind hämatologische Systemerkrankungen, Tumorerkrankungen, endokrine Störungen, kardiale Vitien oder auch die Einnahme von Medikamenten zu nennen.

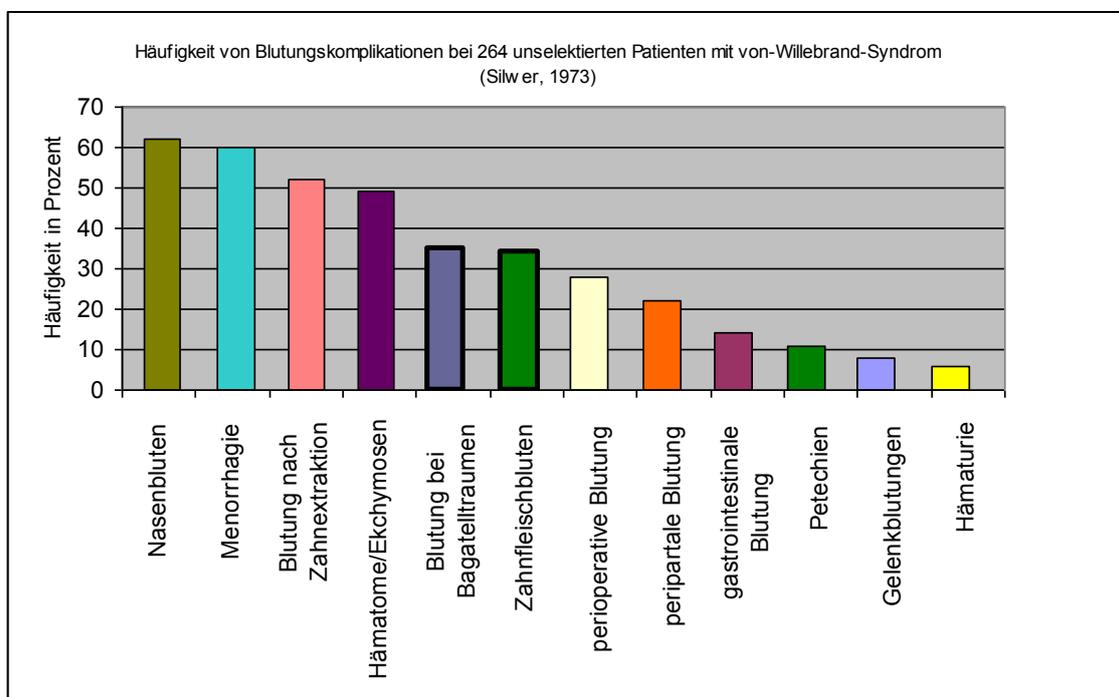
Im Vordergrund steht die Behandlung der Grundkrankheit, doch ähnlich dem angeborenen vWS können verschiedene Therapieoptionen der Blutungsneigung entgegen wirken [22;26;27].

#### 1.2.6 Klinik des von-Willebrand-Syndroms

Das vWS kann in unterschiedlicher Blutungsneigung vorliegen, und auch individuell in Abhängigkeit der von-Willebrand-Faktor-Aktivität deutlichen Schwankungen unterliegen. Häufig fallen die Patienten anamnestisch durch

Neigung zu Hämatomen, spontanem Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder verstärktem Nachbluten nach Zahnextraktionen oder Operationen auf [5;13;21]. Bei Frauen sind verstärkte und verlängerte Regelblutungen (Menorrhagien) häufig [28]. Ebenfalls wurden seltene Fälle von schmerzlosen Makrohämaturien in der Literatur beschrieben [29].

Nach einer Untersuchung von Silwer an 264 vWS-Patienten aus dem Jahr 1973 liegen klinisch überwiegend Schleimhautblutungen im Vordergrund [30].



Peri- und postoperative Blutungskomplikationen können von äußerst mild ausgeprägten Blutungen bis hin zur Transfusionspflicht reichen [13;21].

Bis dato ist nicht nur die Diagnosestellung problematisch, welche oft nur mit Hilfe hämostaseologischer Spezialisten zu stellen ist, sondern auch die Standardisierung der Prophylaxe bzw. Therapie bei invasiven Eingriffen [31;32]. Neben der Kontrolle des prä- und postoperativen Gerinnungsstatus ist auch die

gezielte Anamneseerhebung zur Einschätzung des individuellen Blutungsrisikos unerlässlich, um die Hämotherapie an den jeweiligen Patienten zu adaptieren.

### **1.3 Diagnostik**

Die Diagnosestellung des vWS erfordert die Zusammenschau von Laborbefunden und klinischer Blutungsneigung. Sie beruht auf einer komplexen Diagnostik, da das vWS sehr heterogene Erscheinungsformen hat und vWF als Akut-Phase-Protein physiologisch starken intraindividuellen Schwankungen unterliegt. Zudem wird das vWS von den gängigen Gruppentests im Routinelabor nicht (Quick-Test) oder nur unzureichend (aPTT) erfasst und nicht alle notwendigen diagnostischen Maßnahmen sind in jedem Labor verfügbar. Zuletzt sind auch nicht alle spezifischen von-Willebrand-Tests standardisiert [1;18;31;32].

Die Laborbefunde sind je nach vWS-Typ verschieden. Prinzipiell kann ein vWS nie anhand eines einzelnen Laborwertes gestellt werden, sondern erfordert immer die Erhebung einer Reihe von Parametern. Hierbei gibt es für das Krankheitsbild spezifische und unspezifische Parameter [1].

#### **1.3.1 Unspezifische diagnostische Parameter**

##### aPTT

Die aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) zählt zu den so genannten Gruppentests der Blutgerinnung. Sie erfasst unter anderem die Gerinnungsfaktoren VIII, IX, XI, XII, Präkallikrein und High Molecular Weight Kininogen (HMWK) und somit das intrinsische System, während das extrinsische System durch den Quick-Test kontrolliert werden kann, welcher beim vWS nicht pathologisch verändert ist. Klinisch findet die aPTT Verwendung in der Therapiekontrolle mit Antikoagulantien (z.B. Heparin) und als Suchtest angeborener oder erworbener Hämostasestörungen. Ist bei einem

vWS auch F VIII erniedrigt, ist folglich die aPTT verlängert. Dies ist bei etwa 60 % der vWS-Patienten der Fall [1].

### Blutungszeit

Bei der Blutungszeitbestimmung handelt es sich um den einzigen In-vivo-Test bei der Diagnostik des vWS. Die Sensitivität ist recht gering, weshalb milde Formen teilweise nicht erfasst werden. Zudem ist sie unspezifisch, da auch andere Störungen der Plättchenfunktion die Blutungszeit verlängern können [1].

### Plättchenverschlusszeit im PFA (platelet function analyser)

PFA-100<sup>®</sup> ist ein Global- und Suchtest, der bei Verdacht auf vWS durch seine 90-prozentige Sensitivität gut als Screening-Methode geeignet ist. Allerdings ist seine Spezifität geringer, da auch andere Plättchenfunktionsstörungen erfasst werden können. Milde Ausprägungen des vWS werden unter Umständen nicht erfasst und eine graduelle Abstufung des Defektes ist nicht möglich [1].

### Thrombozytenzahl

Die Bestimmung der Thrombozytenzahl ist obligat in der Diagnostik des vWS. Sie identifiziert unter anderem den Subtyp 2B, bei welchem die Zahl der Plättchen reduziert ist, und ist unabdingbar zur Therapieüberwachung und zum Ausschluss zusätzlicher Erkrankungen [1].

### Faktor VIII

F VIII wird unter anderem zur Abklärung angeborener Blutungsleiden, wie Hämophilie A oder vWF, oder erworbener Blutungsleiden wie Hemmkörperhämophilien bestimmt. Auf Grund der protektiven Eigenschaften von vWF gegenüber F VIII ist dieser insbesondere bei Typ 3 vWS deutlich vermindert [1].

### 1.3.2 Spezifische diagnostische Parameter

#### Von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag)

Von Willebrand Faktor Antigen (vWF-Ag) wird bei Verdacht auf vWS und zur Typen-Differenzierung bestimmt. Es spiegelt die Menge an vorhandenem vWF wieder, nicht jedoch dessen Funktionsfähigkeit.

Erhöhte vWF-Ag Werte werden häufig unter Stress, nach der Menopause, bei älteren Personen, bei entzündlichen Prozessen, postoperativ, bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Diabetes mellitus und in der Schwangerschaft beobachtet [1;18].

In verschiedenen Untersuchungen zeigte sich, dass er bei Blutgruppe 0 um 25-35 % niedriger liegt als bei Blutgruppe A, B oder AB [33].

Bei Typ 1 vWS ist vWF-Ag vermindert, bei Typ 3 fehlend [1].

#### Von-Willebrand-Faktor-Aktivität (vWF:RCo)

In Gegenwart von Ristocetin, einem heute nicht mehr verwendeten Antibiotikum, kann sich vWF in vitro an den GP-Ib-Komplex der Plättchen binden, welche dadurch agglutinieren. Diese so genannte Ristocetinkofaktor-Aktivität ist ein Maß für die funktionelle Aktivität des vWF [33].

Sie wird bestimmt bei Verdacht auf vWS, zur Differenzierung der drei Subtypen sowie zur Therapiekontrolle.

Bei Typ 2N ist sie normal, bei Typ 3 fehlend. Die restlichen Subtypen gehen mit verminderter vWF:RCo einher.

Zur Verifizierung eines Typ 2 vWS ist die Bildung des Ristocetinkofaktor/vWF-Ag Quotienten wichtig, welcher bei dieser Ausprägung unter 0,7 liegt [1].

### Kollagenbindungsaktivität (vWF:CB)

Mit diesem Test kann die Fähigkeit des vWF zur Kollagenbindung gemessen werden. Sie ist außer bei Typ 2N vermindert, bei Typ 3 fehlend [1].

### vWF-Multimere

Hierbei werden die vWF-Multimere der Größe nach in Agarosegelen aufgetrennt. Diese Methode bildet den Goldstandard zur Klassifizierung des vWS. Während bei Typ 2A große und/oder mittelgroße Multimere fehlen, mangelt es bei Typ 2B nur an den großmolekularen Multimeren. Typ 2N zeigt hingegen eine normale Multimerstruktur. Bei Typ 1 sind entsprechend alle vermindert, bei Typ 3 fehlen sämtliche Multimere. Allerdings wird diese Methode nur von wenigen Laboratorien zuverlässig durchgeführt, da sie nicht standardisiert ist [1].

### F VIII-Bindungskapazität (vWF:FVIII B)

Dieser Test kann die Fähigkeit von vWF zur Bindung von F VIII quantifizieren. Hierdurch kann Typ 2N von einer milden Hämophilie unterschieden werden. Außer bei Typ 2N ist die F VIII-Bindung bei allen anderen Subtypen uneingeschränkt. Auch dieser Test wird nur von einigen Speziallabors durchgeführt [1].

### Ristocetin-induzierte Plättchenaggregation (RIPA)

Hierbei wird die Bindung von vWF an den thrombozytären GP-Ib-Komplex erfasst. Außerdem kann sie vWF-Inhibitoren gegen den GP-Ib-Komplex nachweisen. Eine pathologische gesteigerte RIPA bei niedrigen Ristocetin-Konzentrationen kann auf einen Typ 2B schließen lassen [1].

## Genotypisierung

Die genetische Typisierung ist vor allem bei den Typ 2 Varianten möglich und kann auch Hinweise auf Gendefekte feststellen, die mit einer erhöhten Rate an Hemmkörperbildung assoziiert sind [1].

## Plättchen-vWF

Hiermit kann der Gehalt von vWF in den Thrombozyten gemessen werden. Dies ist besonders bei Typ 3 vWS sinnvoll, da einige dieser Patienten überhaupt keinen vWF haben, was von therapeutischer Relevanz sein kann [1].

**Tab. 1 Charakteristische Befundkonstellation der verschiedenen Typen des von-Willebrand-Syndroms**

Typ	Vererbung	BZ	FVIII:C	vWF-Ag	vWF:RCo	vWF:CB	RIPA-Test	Multimere Im Plasma	Multimere In Plättchen
1	AD	↑/n	n/↓	↓	↓	↓	n	n	n
2A	AD/(AR)	↑	n/↓	↓/n	↓↓	↓↓	↓/n	abnorm	abnorm/n
2B	AD/AR	↑	n/↓	↓/n	↓↓/↓	↓↓	↑↑	abnorm	n
2M	AD	↑/n	n/↓	↓/n	↓/n	n/↓	↓/n	abnorm	n/ abnorm
2N	AR	n	↓↓	n/↓	n/↓	n/↓	n	n/(abnorm)	n
3	AR	↑↑	↓↓	nd	nd	nd	nd	nd	nd

*AD=autosomal-dominant; AR=autosomal-rezessiv; BZ=Blutungszeit; n=normal; nd=unterhalb der Nachweisgrenze*

*aus „Hämostaseologie für die Praxis“ 2007 [33]*

## **1.4 Therapie**

### **1.4.1 Desmopressin (Minirin®)**

Desmopressin (1-deamino-8-d-arginine-vasopressin/ DDAVP) ist ein synthetisches Derivat des antidiuretischen Hormons (ADH) [34], welches vorübergehend F VIII- und vWF-Spiegel (vWF:RCo, vWF-Ag und FVIII:C) durch vermehrte Freisetzung aus den endothelialen Speichern anheben kann [5;13]. Auf der Thrombozytenmembran vermag es zusätzlich die Expression von GP Ib und GP IIb/IIIa zu stimulieren [23].

Nach Verabreichung von DDAVP steigen die Plasmaspiegel von FVIII und vWF innerhalb von 30-60 Minuten durchschnittlich um das drei- bis fünffache des Ausgangswertes an [23;34]. In der Literatur sind bei vWS Typ 1-Patienten vWF-Anstiege um den Faktor 3-9, bei Typ 2 um den Faktor 5 und bei Typ 2N F VIII:C Anstiege um das sieben- bis neunfache beobachtet worden, aber teils mit sehr kurzer HWZ [35].

Dieser Anstieg hält für 8-10 Stunden, daher sollte Desmopressin alle 12 bis 24 Stunden verabreicht werden [36].

Die Verabreichung erfolgt als Infusion (0,3 µg/kgKG i.v.) über 30 Minuten für Erwachsene und Kinder [12].

Alternative Verabreichungsarten, die auch vom Patienten zu Hause angewendet werden können, sind die subkutane Applikation (0,3µg/kgKG) und die Inhalation durch Nasenspray (300 µg für Erwachsene und 150 µg für Kinder).

Patienten mit vWS Typ 1 sprechen i.d.R. besser an, da sie ein normal funktionierendes vWF-Protein sezernieren [34]. Daher ist DDAVP für Typ 1 und einige Formen von Typ 2 das Mittel der Wahl [37].

Bei einigen Patienten entwickelt sich eine Tachyphylaxie. Im Allgemeinen kann die Gabe von DDAVP aber zwei bis vier Mal wiederholt werden, bis diese auftritt. Die Faktoren-Antwort sollte jedoch stets überprüft werden.

Bei repetitiven Anwendungen ist der antidiuretische Effekt (Wasserretention, Hyponatriämie) zu beachten, welcher beim Ungeborenen und beim Kleinkind gefährlich sein kann [12;23].

Die Vorteile von DDAVP sind niedrige Kosten und unbegrenzte Verfügbarkeit [34].

Vor der Minirin<sup>®</sup>-Prophylaxe ist ein Minirintest zur Überprüfung des Ansprechens des Patienten sinnvoll. Der Ristocetin-Kofaktor-Spiegel sollte über 10 % liegen [21].

Kontraindikationen:

Bei vWS Typ 2B kann durch Stimulierung der Plättchenaggregation eine Thrombozytopenie ausgelöst werden, welche zu gesteigerter Blutungsneigung führen kann [21].

Außerdem soll DDAVP nicht bei Patienten mit Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Hypertonie oder Epilepsie gegeben werden. Bei (Spät-) Schwangerschaft, Kindern unter 3 Jahren (Krampfneigung) und Erwachsenen über 65 Jahre (vaskuläre Komplikationen) ist es ebenfalls kontraindiziert [12;21;23].

Wenn eine Blutungsprophylaxe länger als 3 Tage aufrecht erhalten werden soll und die vWF-Aktivität um mehr als das dreifache ansteigen soll, reicht Minirin<sup>®</sup> auch bei Typ 1 vWS nicht aus [21].

Ungefähr 20 Prozent der Patienten mit vWS bilden nach einer kanadischen Studie keine ausreichende Hämostase nach Verabreichung von DDAVP [38].

### 1.4.2 Kryopräzipitate

Kryopräzipitate werden aus einem großen humanen Spenderpool (>1000 Spender) gewonnen. Sie entstehen bei der Herstellung von so genannten pd (plasma derived)-Konzentraten. Der erste Isolierungsschritt ist die Trennung der Blutbestandteile in ein so genanntes Kryopräzipitat und den Überstand.

Das Kryopräzipitat enthält unter anderem Faktor VIII, von-Willebrand-Faktor, Fibrinogen, aber auch Faktor V, Faktor XIII, Immunglobuline und Isoagglutinine. Im Überstand sind die Faktoren des Prothrombinkomplexes (Faktor II, VII, IX, X, Protein C, Protein S), Antithrombin und Andere enthalten [39].

Die Hämotherapie mit Kryopräzipitaten bei vWS- und Hämophilie-Patienten war bis Mitte der 80er Jahre weltweit Standard [40;41].

Nach den 1997 erschienenen Leitlinien der „Haemophilia Centre Directors Organization“ (UK) wurde der Gebrauch von Kryopräzipitaten in den frühen 90ern unterbrochen [42].

Kryopräzipitate wurden beinahe vollständig durch virusinaktivierte Faktorenkonzentrate abgelöst und werden heute nur noch in wenigen Ländern zur Faktor VIII-Substitution verwendet [12;39;43].

### 1.4.3 (Von-Willebrand-Faktor-haltige) Faktorenkonzentrate

Faktorenkonzentrate sind seit ca. 1970 verfügbar. Aktuell verwendet werden pd (plasma derived)-Konzentrate, die aus menschlichem Plasma hergestellt werden, oder r (rekombinant)-Konzentrate, die gentechnisch hergestellt werden.

Man unterscheidet sie unter anderem nach dem so genannten „Reinheitsgrad“ (purity):

Hochgereinigte (high purity) Konzentrate enthalten nahezu ausschließlich den angegebenen Gerinnungsfaktor. Hochgereinigte Faktor-VIII-Konzentrate sind

entweder plasmatischer Herkunft (pd) und werden z.B. mit Hilfe spezifischer Antikörper gereinigt, oder sie werden rekombinant hergestellt. Sie enthalten praktisch keinen von-Willebrand-Faktor und dürfen daher nicht zur Therapie des vWS eingesetzt werden.

Konzentrate mit mittlerem Reinheitsgrad enthalten auch andere Gerinnungsfaktoren, wie z.B. vWF, in messbaren Mengen. Die kommerziell verfügbaren mittelgereinigten Faktor VIII-/von-Willebrand-Faktor-Konzentrate sind ausschließlich plasmatischer Herkunft und werden zurzeit aus Kryopräzipitat des menschlichen Plasmas hergestellt. Außer F VIII enthalten sie i.d.R. nicht standardisierte Mengen an vWF.

Diesem vWF fehlt im Vergleich zu seiner nativen Form ein Teil der großen Multimere in unterschiedlichem Ausmaß, was möglicherweise die Wirksamkeit der Präparate beeinflusst bzw. beeinträchtigt.

#### 1.4.4 Alternative Therapiemethoden

Als alternative oder ergänzende Therapiemethode können u.a. Östrogene zum Einsatz kommen.

Bei Blutungen in der Mundhöhle, z.B. nach Zahnextraktion, können antifibrinolytische Mundspülungen bis zu 4x/d verabreicht werden, bis es zur Abheilung kommt [23;35;36].

Gegenstand aktueller Forschungen ist die Herstellung eines rekombinanten vWF mit intakter Multimerstruktur. Bei Hunden mit vWS konnten die Gerinnungsdefekte durch das rekombinante Protein korrigiert werden [35].

In Studien an Mäusen und Hunden wurde als Effekt des Zytokins IL-11 die Anhebung der Plasmaspiegel von F VIII und vWF beobachtet.

Eventuell bietet sich damit eine neue Möglichkeit zur Ergänzung der Desmopressin-Therapie [34;44;45] (siehe 5.3 Ausblick/Perspektive).

## **1.5 Haemate® P**

Haemate® P ist ein vWF-haltiges Faktor VIII-Konzentrat aus Humanplasma. Die durchschnittliche Ratio von vWF:RCo zu F VIII:C beträgt bei Haemate® P circa 2,2:1 [46]. Die Halbwertszeit liegt bei ca. 12 Stunden.

Als Zusatzstoffe und Stabilisatoren sind Glycin und Humanalbumin enthalten [39].

### **1.5.1 Anwendung**

Haemate® P ist ein in Europa seit 1981 zugelassenes Präparat zur Stabilisierung der Hämostase (in USA zugelassen seit 1999 [40;47]). Es war das erste virus-inaktivierte Konzentrat zur Therapie des vWS und wird auch heute noch als Goldstandard bezeichnet [48;49;49]. In Europa liegen mit Haemate® P langzeitige Erfahrungen im perioperativen Einsatz vor [21].

Mitte der 80er Jahre löste es den Gebrauch von Kryopräzipitaten ab [42]. Mit dieser neuen Ära virus-inaktivierter FVIII-/vWF-Konzentrate, die ursprünglich für Hämophilie Patienten entwickelt wurden, verbesserte sich auch die Sicherheit der vWS-Patienten [40].

Erste Studien zu FVIII-/vWF-Konzentraten gab es Ende der 80er Jahre. Die erste pharmakokinetische Studie über Haemate® P wurde 1998 publiziert (6 Patienten mit Typ 3 vWS) und erzielte in 99 % exzellente bis gute Ergebnisse [40].

Haemate® P bietet Therapieoptionen zur Behandlung und Vermeidung unerwünschter Blutungszwischenfälle bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem von-Willebrand-Syndrom, Hämophilie A, erworbenem Faktor VIII-Mangel oder Antikörpern gegen Faktor VIII.

Angewandt wird es bei von-Willebrand-Patienten mit erworbenem vWS (ohne Hemmkörper), bei Typ 2A, 2B und 3 oder bei Patienten mit Typ 1, bei denen DDAVP nicht anspricht oder kontraindiziert ist, oder die sich einem großen operativen Eingriff unterziehen müssen [39;50-54].

**Tab. 2 Therapie verschiedener Typen und Subtypen des von-Willebrand-Syndroms**

	Therapie der Wahl	alternative und ergänzende Behandlung
Typ 1	Desmopressin	Antifibrinolytika, Östrogene, F VIII-/vWF-Konzentrate
Typ 2A	F VIII-/vWF-Konzentrate	Antifibrinolytika, Östrogene
Typ 2B	F VIII-/vWF-Konzentrate	
Typ 2M	Desmopressin	F VIII-/vWF-Konzentrate
Typ 2N	Desmopressin	F VIII-/vWF-Konzentrate
Typ 3	F VIII-/vWF-Konzentrate	F VIII-/vWF-Konzentrate + Desmopressin oder TK
Typ 3 mit Alloantikörpern	rekombinanter F VIII	rekombinanter akt. F VII

nach Federici et al. [40]

Die Dosiskalkulation kann nach folgender Regel erfolgen:

1 IU/kg bewirkt 2 % Anstieg bei FVIII:C (Dosis = % gewünschter Anstieg x Gewicht (kg) x 0,5) oder 1,5 % bei vWF:RCo (Dosis = % gewünschter Anstieg x Gewicht (kg) x 0,67) [35;55].

Als Dauerinfusion gegeben besteht die Möglichkeit die Ziel-Blutwerte auch bei schweren Gerinnungsdefiziten zu erreichen und gleichzeitig im Vergleich zur Bolus-Gabe Kosten zu sparen [56].

Die Effektivität der Therapie mit F VIII-/vWF-Konzentraten ist abhängig vom Gehalt an vWF und F VIII [57]. Das Mengenverhältnis beider Faktoren zueinander nimmt wiederum möglicherweise Einfluss auf unerwünschte Arzneimittelreaktionen bezüglich thrombotischer Ereignisse (s.u.).

Auch die Multimergröße des vWF-Proteins ist entscheidend: Je größer die Multimere, desto effektiver unterstützen sie die primäre Hämostase [18].

Haemate<sup>®</sup> P enthält nahezu intakte vWF- Multimere [50;58;58] und wies in einem Vergleich mit fünf anderen vWF-haltigen Konzentraten einen hohen Gehalt an HMWM (high molecular weight multimere) auf [57].

Laut weiteren Studien-Daten zählt Haemate<sup>®</sup> P neben weiteren Faktorenkonzentraten zu den kosten-effektivsten Konzentraten bei der Behandlung schwerer symptomatischer vWS-Patienten [59;59].

In den USA ist Haemate<sup>®</sup> P zur Behandlung akuter Blutungen bei vWS lizenziert.

### 1.5.2 Verträglichkeit

Haemate<sup>®</sup> P erwies sich in bisherigen Studien als sicher, effektiv und nebenwirkungsarm [18;38;51;60-65].

Global durchgeführte Pharmakovigilanzen zeigen eine seltene Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen [18;38;48].

Zu den mit Haemate<sup>®</sup> P assoziierten Nebenwirkungen zählen allergische Reaktionen (in der nordwestdeutschen Studie bei Verwendung von mittelgradig gereinigten Konzentraten bei 0,01 % von 19000 Injektionen) und thrombotische Komplikationen, die bei Patienten mit vWS sehr selten und meistens multifaktoriell verursacht sind [66;66-68].

Es besteht eine geringe Gefahr der Erregerübertragung, die unterhalb des Übertragungsrisikos bei Bluttransfusionen liegt (Risiko der Virusübertragung bei

Blut: HIV 1:1,5 Mio. HCV 1:276000). Vor der ersten Substitutionstherapie sollten die Titer für HIV-1 und HIV-2, Hepatitis A, B, C und Parvovirus B19 bestimmt werden. Bei negativen Titern für Hepatitis A und B sollte eine entsprechende Impfung erfolgen.

Mittelgradig gereinigte Konzentrate enthalten neben anderen Proteinen auch Hämagglutinine. Früher wurden bei sehr hohen Dosen vereinzelt Hämolysen beobachtet [39].

Hemmkörper gegen vWF treten selten auf. Bei niedrigtitrigen Hemmkörpern ist eine erhöhte Dosis Haemate<sup>®</sup>P indiziert, bei hohen Titern kann ein Therapieversuch mit rekombinantem Faktor VII (rFVII, NovoSeven<sup>®</sup>) erfolgen [21].

Es liegen Hinweise vor, dass zu hohe FVIII-Plasmaspiegel das Entstehen von Thrombosen begünstigen können [37;69;69-73]. Unter diesem Aspekt bietet der vergleichsweise niedrige F VIII-Anteil in Haemate<sup>®</sup>P im Verhältnis zu vWF einen möglichen therapeutischen Vorteil im Sinne eines geringen thrombotischen Risikos bei ausreichend hoher vWF-Substitution. In einer Vergleichsstudie mit 12 Konzentraten lag die vWF:RCo/FVIII Ratio von Haemate<sup>®</sup>P bei 2,4:1 [48].

Bezüglich der Thrombogenität von vWF liegen nur wenige Hinweise vor. In der LITE-Studie aus dem Jahr 2002 ergab sich eine signifikante Risikoerhöhung für Thrombosen bei erhöhtem vWF [74].

### 1.5.3 Sicherheit

Die Sicherheitsmaßnahmen bei der Herstellung von Faktorkonzentraten wurden in den letzten Jahren und Jahrzehnten stetig verbessert.

Die heute verfügbaren Maßnahmen zur Verhütung von Infektionsübertragung beinhalten eine geeignete Spenderauswahl mit Serologie der Einzelspender, Quarantänelagerung und „Look-back“-Verfahren, PCR-Testung auf HAV, HBV,

HCV, HIV 1+2, PV B19 und validierte Virusentfernungs- und Inaktivierungsschritte. Zu den Virusabreicherungsverfahren werden die Sterilfiltration, die Chromatographie, die Verteilung bei der Proteintrennung, die Nanofiltration, als physikalische Methode die Hitzebehandlung (Pasteurisierung, Dampf, feucht, trocken) und als biochemische Methode z.B. das „solvens detergens“-Verfahren gerechnet.

Haemate<sup>®</sup> P wird durch Pasteurisierung bei trockener Hitze von 60° C bei 10 Stunden virusinaktiviert [39]. Die Pasteurisierung ist ein Verfahren, bei welchem eine Substanz für bestimmte Zeit auf 60-90° C erwärmt wird. Hierdurch kann eine Vielzahl an enthaltenen Mikroorganismen abgetötet werden [75;76].

Für Pd-Produkte stellt sich die Weiterentwicklung zur Verminderung des Infektionsrisikos in den vergangenen Jahren wie folgt dar:

1984: moderate trockene Erhitzung verringerte das HIV-Übertragungsrisiko

1986: stärkere trockene und feuchte Erhitzung oder solvent-detergent-Methode verringerten das HCV-Risiko

1996: Anwendung von mehr als einer virustötenden Methode, hierdurch z.B. auch Erfassung von HAV

1999-2000: PCR Testung

Seither wurden keine signifikanten Übertragungen der o.g. Viren berichtet.

Ein Infektionsrestrisiko durch Blutprodukte bleibt durch technisches Versagen, diagnostische Fenster trotz PCR, die neue Variante der Creutzfeld-Jacob-Krankheit (siehe 11.1 Anhang: Informationen des Paul-Ehrlich-Institutes), eine leicht steigende HIV-Prävalenz und neue Erreger (Westnil-Virus, SARS) bestehen [39].

In einer Untersuchung von Muntean et al. von 2002 erwiesen sich pasteurisierte Faktorenkonzentrate sicher im Hinblick auf HIV, HBV, HCV, aber unsicher hinsichtlich der Parvovirus B19 Übertragung. 60 % der untersuchten Patienten hatten während der ersten 3 Jahre der Behandlung IgG-Antikörper gegen PV

B19 entwickelt, und nach 10 Jahren waren fast alle positiv. Zum Vergleich: Die Prävalenzen liegen in der Allgemeinbevölkerung bei Kindern unter fünf Jahren bei 2-10 % und bei über 20jährigen bei 40-60 % [77].

Die mögliche Übertragung von PV B19 birgt (bei nicht schwangeren Personen) weniger ernsthafte Konsequenzen, zeigt aber, dass noch immer die Gefahr der Transmission von Viren, möglicherweise auch unbekannter und neuer Viren, besteht.

Es existiert ein Fallbericht zur Übertragung des Westnil Virus durch pd-Konzentrate [78].

Bezüglich des Infektionsrisikos für relevante Erreger (HIV, HCV, HBV) bieten sowohl pd-Faktorenkonzentrate als auch rekombinante Produkte eine hohe Sicherheit [78]. Im Vergleich mit Kryopräzipitaten bieten virusinaktivierte Faktorenkonzentrate ein deutlich geringeres Risiko der Übertragung von Mikroorganismen [43;76].

## 2. FRAGESTELLUNG

Diese Arbeit verfolgt das Ziel, beeinflussende Faktoren auf die Indikationsstellung für Haemate<sup>®</sup> P und dessen Wirksamkeit bei invasiven Eingriffen abzubilden. Die Sicherheit von Haemate<sup>®</sup> P soll anhand des Auftretens von mit Haemate<sup>®</sup> P in Verbindung stehenden Nebenwirkungen bewertet werden.

Da sich das Datenmaterial über einen Zeitraum von 25 Jahren erstreckt, sollen auch Änderungen im Substitutionsverhalten im Verlauf der Jahre untersucht werden.

Ergänzend stellt sich die Frage, ob und in welchem Umfang bei dokumentierter Indikation auf der Basis einer hämostaseologisch konsiliarischen Empfehlung eine Gabe von Haemate<sup>®</sup> P in der klinischen Praxis tatsächlich erfolgt ist.

### Indikation

Da die Indikationsstellung zur Gabe von (vWF-haltigen) Faktorenkonzentraten durch präoperativ erhobene Laborparameter als auch durch anamnestische Angaben zur Blutungsneigung beeinflusst wird, sollen diese potentiellen Einflussfaktoren getrennt erfasst werden. Zudem stellt sich die Frage, ob die Größe des geplanten Eingriffes Einfluss auf das Substitutionsverhalten nimmt.

Zum Einfluss der Blutungsanamnese stellt sich im Einzelnen die Frage, welcher Typ des von-Willebrand-Syndroms bei dem jeweiligen Patienten vorliegt, in welchem Alter erstmalig eine gesteigerte Blutungsneigung auffiel, ob eine positive Familienanamnese bezüglich hämorrhagischer Ereignisse vorliegt, ob eine Neigung zu spontanen Blutungsereignissen besteht (definiert als Epistaxis, Hämatomneigung, Petechien, Blutungen nach Bagateltraumen), ob eine Neigung zu Schleimhautblutungen besteht (Zahnfleischbluten, andere Schleimhautblutungen), ob jemals peri- oder postoperative Blutungskomplikationen stattgefunden haben, ob der Patient jemals auf Grund

einer vermehrten Blutungsneigung Blutprodukte erhalten hat (FFPs, TKs, EKs), und ob der Patient jemals eine Therapie oder Prophylaxe in Form von (vWF-haltigen) Faktorenpräparaten bzw. Kryopräzipitaten und /oder DDAVP (Minirin®) erhalten hat.

Neben diesen anamnestischen Angaben des Patienten soll der Einfluss präoperativ erhobener hämostaseologisch relevanter Laborparameter (Hb-Wert, aPTT, F VIII, vWF-Aktivität, vWF-Antigen) auf die Indikationsstellung zur Gabe von Haemate® P erfasst werden.

Die Größe der Operation wurde in drei Kategorien (klein, mittel und groß) eingeteilt, welche in Bezug auf ihre mögliche Einflussnahme zur Haemate® P-Gabe im Einzelnen betrachtet werden soll.

### Wirksamkeit

Um die Wirksamkeit des Präparates zu evaluieren, soll der peri- bzw. postoperative Hämoglobin-Abfall sowie die Schwere der Blutung nach Einschätzung des Operateurs ermittelt werden. Hierzu soll die Schwere der Blutung in vier Stufen kategorisiert werden, die sich nach der Einschätzung des Operateurs bzw. des postoperativ betreuenden Arztes richtet und die sich an die Einteilung internationaler Studien anlehnt [38;60], um eine Vergleichbarkeit mit anderen Daten zu ermöglichen.

Die Größe der Operation, der vWS-Typ, die Gabe von Thromboseprophylaxe oder Antikoagulantien, sowie das Vorhandensein zusätzlicher Blutungsrisiken sollen als potentielle Einflussfaktoren auf den peri- und postoperativen Blutverlust berücksichtigt werden.

Auf Grund ethischer Grundsätze sind randomisierte Studien zur weiteren Untersuchung der idealen Dosierung und Dauer der Anwendung von Haemate® P nicht vorhanden und auch zukünftig nicht durchführbar. Die in der Fachliteratur angegebenen Dosisempfehlungen basieren weitestgehend auf empirischen Daten. Um einen Beitrag zur weiteren Optimierung der Dosierung

von Haemate<sup>®</sup> P zu leisten, soll die Dauer der Haemate<sup>®</sup> P Verabreichung sowie dessen Dosierung in diesem Patientenregister miterfasst werden. Zusätzlich sollen die entsprechenden Dosierungen von Haemate<sup>®</sup> P abhängig von Operations-Größe und vWS-Typ sowie der Zeitpunkt der Darreichung angegeben werden.

### Nebenwirkungen

Den Nebenwirkungen, die mit Haemate<sup>®</sup> P in Zusammenhang stehen können, werden unter anderem allergische Reaktionen (Juckreiz, Ödeme) sowie thromboembolische Ereignisse (Thrombose, Lungenembolie) und die Bildung von Hemmkörpern zugerechnet. Es stellt sich die Frage, ob und in welchem Ausmaß die beschriebenen unerwünschten Wirkungen während des postoperativen stationären Aufenthalts nachweisbar waren.

## **3. MATERIAL, METHODEN UND PATIENTENKOLLEKTIV**

### **3.1 Methoden der Datenerhebung**

#### **3.1.1 Einschlusskriterien**

Die durchgeführte retrospektive Datenerfassung in Form eines Registers beinhaltet anonymisierte Informationen aus Patientenakten des Institutes für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin sowie den Chirurgischen Kliniken des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) aus dem Zeitraum 1981 bis 2006.

Ziel bei der Datenerhebung war es, eine möglichst große Anzahl an von-Willebrand-Patienten zu dokumentieren, die in den Chirurgischen Kliniken des UKD operiert wurden und Haemate<sup>®</sup> P erhielten. Alternativ erfolgte Therapien (z.B. mit Faktorenkonzentraten, Kryopräzipitaten oder DDAVP) oder nicht substituierte operierte vWS-Patienten wurden ebenfalls in die Datenbank aufgenommen.

Die Patienten wurden in zwei Schritten eingeschlossen:

Im ersten Schritt wurden aus insgesamt 125.000 Befunden des IHTM Patienten mit gesichertem oder möglichem vWS oder anderen, bzw. unklaren Blutungsneigungen nach folgenden Kriterien selektiert:

Als mögliche Hinweise auf ein vWS wurden folgende Befunde ausgewertet: Laborbefunde für ein gesichertes vWS, eine unklare oder andere Gerinnungsstörung in der Vorgeschichte mit oder ohne peri-, postoperative oder spontane Blutungsereignisse (wie Epistaxis, spontane Hämatome, Menometrorrhagien, Zahnfleischbluten), klinische Bemerkungen wie „Gerinnungsstörung“, „Blutungsneigung“, „Nachblutung“, „Bluter“, „V.a. vWS“ etc., eine auffällige Familienanamnese hinsichtlich hämorrhagischer Diathesen,

Substitutionsbedarf mit EKs, TKs, FFPs, Faktorenkonzentraten oder Minirin® in der Anamnese und das Vorliegen aktuell auffälliger Laborparameter, wie verlängerte aPTT oder BZ, reduzierte Faktor VIII:C-Aktivität, niedrig-normale oder erniedrigte vWF-Aktivität oder vWF-Antigen.

Hieraus bildete sich eine Subgruppe aus 2.248 (ca. 1,8 % aller Befunde) Patienten mit Hinweisen auf eine Blutungsneigung und somit mit potentiell vWS.

Im zweiten Schritt nach Prüfung dieser Akten in den Archiven der Chirurgischen Kliniken des UKD auf eine dort stattgefundene Operation oder einen invasiven Eingriff, blieben 34 Patienten mit gesichertem vWS, die zusammen 52 Mal im Zeitraum von 1981 bis 2006 chirurgisch behandelt wurden.

Bei diesen 52 Operationen wurde in 23 Fällen Haemate® P verabreicht.

In einer Datenbank (Microsoft Access®) wurden Zeitpunkt und Menge der prä-, peri- und postoperativ applizierten Blutprodukte, der gegebenen Faktorenkonzentrate und anderer hämostaseologisch relevanter Medikamente, wie DDAVP, Thromboseprophylaxe oder Antikoagulation und der jeweilige Hämoglobin-Wert eingetragen. Diese detaillierte Erfassung erstreckt sich vom präoperativen bis zum fünften postoperativen Tag. Das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen wurde bis zur Entlassung der Patienten verfolgt. Ebenfalls wurden Art und Größe der Operation sowie zusätzliche Erkrankungen der Patienten erfasst.

In weiteren Subdatenbanken wurde eine ausführliche Familienanamnese (Großeltern und Eltern des Patienten, Geschwister der Eltern und Geschwister und Kinder des Patienten), eine Blutungsanamnese, in der Einzelheiten zu ungewöhnlichen spontanen oder operativ bedingten Blutungsereignissen festgehalten wurden, eine Eigenanamnese, die den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten sowie thromboembolische Ereignisse beinhaltet, und die prä- und postoperativen Labordaten aufgeführt.

An persönlichen Daten wurden Alter, Größe und Gewicht sowie das Geschlecht erfasst.

Aus Datenschutzgründen erfolgte eine Anonymisierung der Patientendaten.

Da sich die Daten auf die einzelnen Operationen und nicht auf die Patienten beziehen, sind Mehrfacheingaben von öfters operierten Patienten möglich.

### **3.2 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv besteht aus 34 retrospektiv anonym erfassten Patienten mit einem diagnostisch gesicherten von-Willebrand-Syndrom, die im Düsseldorfer Universitätsklinikum im Zeitraum 1981 bis 2006 in den chirurgischen Kliniken aufgenommen und operiert worden sind. Insgesamt wurden an diesen 34 Patienten 52 Operationen durchgeführt.

Hinsichtlich Blutungsneigung, Vorerkrankungen, Operationsart, Blutungs- und Thromboserisiko bot das Kollektiv große Inhomogenitäten und somit eine Vielzahl an möglichen Wechsel- bzw. Nebenwirkungen von Haemate<sup>®</sup> P.

Unter den 34 Patienten waren 18 Frauen und 16 Männer. An den weiblichen Patienten wurden 28 und an den männlichen 24 Operationen durchgeführt.

**Tab. 3 Patientenkollektiv**

	n*	Mittelwert	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
Alter (Jahre) bei OP-Termin	34	39,9	40	20,1	1	73
Alter bei Erst- blutung (Jahre)	16	20,2	18,5	16,2	1	61

*\*Von insgesamt 34 Patienten liegen nicht alle Informationen vor. Die Anzahl (n) der verfügbaren Datensätze wird jeweils angegeben.*

**Tab. 4 Altersverteilung**

Alter (Jahre)	n*
<21	8
21-40	9
41-60	10
>60	7

\*bezogen auf n= 34 Patienten

**Tab. 5 Präoperative Laborwerte bezogen auf die Anzahl an Operationen**

	n*=52	Mittelwert	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
Hb präop. (g/dl)	51	13	13,4	1,8	9	16
aPTT präop. (Sek.)	49	40,1	38	8,7	27	65
vWF-Akt. präop. (%)	32	132,8	67	139,7	10	620
vWF-Ag präop. (%)	30	140,1	112	93,9	27	325
FVIII-Akt. präop. (%)	42	102,4	85	50,6	30	207

\*Von insgesamt 52 Operationen liegen nicht alle Informationen vor. Die Anzahl (n) der verfügbaren Datensätze wird jeweils angegeben.

**Tab. 6 Blutgruppenverteilung (ABO)**

Blutgruppe (ABO)	n*
0	22
A	7
B	3
AB	0
keine Angaben	2

\*bezogen auf n= 34 Patienten

**Tab. 7 Operationen an antikoagulierten von-Willebrand-Syndrom-Patienten**

Zeitpunkt Thromboseprophylaxe	n*
Präoperativ	8
Intraoperativ	4
Postoperativ	9
Thromboseprophylaxe insgesamt	18
Marcumar <sup>®</sup> (ab 1. postop.Tag)	3

\*bezogen auf n= 52 Operationen

**Tab. 8 Operationen an von-Willebrand-Syndrom-Patienten mit zusätzlichen Gerinnungsstörungen**

Art der zusätzlichen Gerinnungsstörung	n (nach OP)	n (nach Patient)
Thrombozytopathie	7	1
evWS+ storage pool Defekt	1	1

**Tab. 9 Operationen an von-Willebrand-Syndrom-Patienten mit hämostaseologisch relevanten Vorerkrankungen**

Art des Blutungsrisikos	n (nach OP)	n (nach Patient)
Leberzirrhose	1	1
chronische HCV-Infektion*	6	3
chronische HBV- und HCV-Infektion	7	1
<b>Art des venösen Thromboserisikos</b>		
Zustand nach Thrombose	5	4
Varizen	7	4
Zustand nach Phlebitiden	4	2
maligne Erkrankung in Anamnese	15	8

<b>Art des arteriellen Thromboembolierisikos</b>	n (nach OP)	n (nach Patient)
Hypertonie	20	8
Diabetes mellitus	1	1
Hypercholesterinämie	5	3
Nikotinabusus	15	10
Zustand nach Apoplex	3	2
Zustand nach Myokardinfarkt	3	1
KHK	4	1
pAVK	2	2
Aortenaneurysma	1	1

*\*Diagnose chronische Hepatitis C aufgrund HCV-AK, HCV-Virusgenomnachweis und Transaminasenstatus*

**Tab. 10 Einteilung der Operationen/ invasiven Eingriffe nach Größe**

Größe* der OP	Art des Eingriffes	n=52	
klein	Polypektomie	(n=1)	6 (11,5 %)
	Port-Im-/Explantation	(n=2)	
	Herzschrittmacher-Implantation	(n=1)	
	Uncus incarnatus	(n=2)	
mittelgroß	Metallentfernung (bei Umstellungsosteotomie/ Patella/Sterniotomiedraht)	(n=4)	18 (34,6 %)
	Patellateilresektion	(n=1)	
	Schilddrüsen(SD)-Resektion	(n=1)	
	Subtotale SD-Resektion	(n=1)	
	Lobektomie bei Struma	(n=2)	
	Hämorrhoidektomie	(n=2)	
	Carpaltunnel-OP	(n=2)	
	Leistenhernien-OP	(n=3)	
	Appendektomie	(n=1)	
	Thorakotomie (Entfernung zusätzliche Rippe)	(n=2)	

Größe* der OP	Art des Eingriffes	n=52	
groß	Nephrektomie (Spender)	(n=2)	28 (53,8 %)
	Lungenlappenresektion	(n=1)	
	dreifach-Bypass	(n=1)	
	Adrenalektomie	(n=1)	
	Polytrauma mit		
	OS/US-Trümmerfraktur	(n=1)	
	Rupturierte Ovarialzyste	(n=1)	
	Cholezystektomie	(n=6)	
	AP-Rückverlagerung	(n=3)	
	AP-Anlage	(n=4)	
	Wirbelsäulen-OP (Bandscheibe)	(n=1)	
	radikale Mastektomie	(n=2)	
	Sigmaresektion	(n=1)	
	femoro-femoraler Bypass	(n=1)	
	Aortenaneurysma-OP	(n=1)	
	Aortenklappenersatz	(n=1)	
Mitralklappenersatz	(n=1)		

\* Einteilung nach Larsen Tab. 27-12, Seite 713 [79]

### **3.3 Definitionen**

#### **3.3.1 Diagnose des von-Willebrand-Syndroms**

Patienten wurden als von-Willebrand-Patienten in unser zu untersuchendes Kollektiv eingeschlossen, wenn sie in der Vergangenheit oder zum aktuellen Zeitpunkt von einer Hämostaseologischen Fachambulanz als solche diagnostiziert wurden.

### 3.3.2 Definitionen zeitlicher Angaben

#### Präoperativ

Als präoperativ wurden Zeiträume beschrieben, die sich bis zum Operationsbeginn (Setzen des ersten Hautschnittes) erstrecken. Die präoperative Labordiagnostik erfolgte in der Regel am Vortag bzw. am Morgen der Operation, maximal eine Woche vor dem Eingriff.

#### Intraoperativ

Intraoperativ bezeichnet den Zeitraum, in dem operiert wird, also vom Setzen des ersten Hautschnittes bis zum operativen Wundverschluss.

#### Postoperativer Tag

Postoperativ beschreibt die Zeit unmittelbar nach Beendigung der Operation, also ab Wundverschluss, bis zum Ende des Tages, an dem operiert wurde.

#### Tag eins bis Tag fünf

Tag eins definiert den ersten Folgetag nach der Operation. Tag zwei bis Tag fünf benennen dementsprechend die darauf folgenden Tage.

### 3.3.3 Definitionen zur Wirksamkeit der Blutungstherapie

#### Blutung

Eine perioperative Blutung, bzw. eine Nachblutung wurde als solche definiert, wenn sie im Operationsbericht durch den Operateur, bzw. durch den poststationär verantwortlichen Arzt vermerkt worden war, oder wenn der Hämoglobin-Wert nach der Operation (frühestens ab dem 2. postoperativen Tag, um Verfälschungen durch Verdünnungseffekte der perioperativen

Volumensubstitution zu vermeiden, spätestens am 5. postoperativen Tag) mindestens 2 g/dl im Vergleich zur präoperativen Messung abgesunken war.

Diese Definition findet Anlehnung an internationale Fachliteratur, in welcher ab Blutverlusten von 2 g/dl von einem relevanten Blutverlust gesprochen wird [80].

### Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Haemate<sup>®</sup>P wurde anhand der klinischen Blutungsneigung beurteilt, die sich nach Einschätzung des Operateurs richtete, sowie nach dem perioperativen Hämoglobin-Abfall (siehe oben: Definition der Blutung).

In unserer Datenbank wurde die Wirksamkeit in Anlehnung an die gängige Fachliteratur [38;60] wie folgt eingeteilt:

- 1 (sehr gut) = kein signifikanter Unterschied zu normaler Hämostase
- 2 (gut) = leicht vermehrte Blutungsneigung verglichen mit normaler Hämostase
- 3 (ausreichend) = schwache, kontrollierbare Blutung
- 4 (schlecht) = ernsthafte, unkontrollierbare Blutung
- 5 = nicht bekannt

### **3.4 Labordiagnostische Methoden**

Die Bestimmung aller gemessenen Laborparameter erfolgte im IHTM und in Einzelfällen im Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Es werden die Methoden angegeben, die aktuell Verwendung finden.

### 3.4.1 Hämoglobin

Die Hämoglobin-Konzentration wurde mit der Natriumlaurylsulfat-Hämoglobinmethode (Reagenzien: SLS-HGB; Sysmex GmbH) gemessen. Hierbei wird ein Teil der zu bestimmenden Blutprobe im Messgerät im Verhältnis 1:333 mit 0,997 ml Lösung (cellpack<sup>®</sup>) verdünnt. Zur gleichen Zeit werden 0,5 ml Natriumlaurylsulfat-haltige Reagenzlösung (sulfolyser<sup>®</sup>) hinzugefügt, welches Erythrozyten hämolysiert, um Hämoglobin freizusetzen und es in SLS-Hämoglobin zu transformieren. Die Konzentration des SLS-Hämoglobin hängt ab von dessen Lichtabsorption bei 555 nm (minus der Lichtabsorption der Verdünnungslösung) beim Durchtritt durch eine Lichtquelle. Die Hämoglobin-Konzentration verhält sich umgekehrt proportional zum durchgelassenen Licht.

Die Vorgehensweisen sind standardisiert nach Sysmex K-4500 Operator`s Manual.

### 3.4.2 Ristocetin-Kofaktor-Aktivität

BC von Willebrand-Reagenz<sup>®</sup> (Dade Behring GmbH, Marburg, Germany) wird zur Bestimmung der Ristocetin-Kofaktor-Aktivität (vWF:RCo) eingesetzt.

Testprinzip:

BC von Willebrand-Reagenz<sup>®</sup> misst die Ristocetin-Kofaktor-Aktivität der Probe quantitativ anhand der Agglutination der im von-Willebrand-Reagenz enthaltenen, stabilisierten Plättchen in Gegenwart von Ristocetin. Die Agglutination vermindert die Trübung des Reaktionsansatzes. Dadurch kann mit Hilfe eines Gerinnungsmessgerätes die Ristocetin-Kofaktor-Aktivität der Probe in Prozent der Norm angegeben werden.

Reagenzien:

BC von Willebrand Reagenz<sup>®</sup> (Art.-Nr.: OUBD37) enthält stabilisierte Plättchen, Ristocetin und EDTA in lyophilisierter Form. Als Konservierungsmittel ist Natriumazid (max. 0,5 g/l) zugesetzt.

Auf Grund verschiedenster Variablen, die die Ergebnisse beeinflussen können, wird empfohlen, dass jedes Labor seinen eigenen Referenzbereich für vWF:RCo ermittelt.

Der hier berücksichtigte Referenzbereich (5 %- bis 95 %-Perzentile) ohne Stratifizierung nach Blutgruppen beträgt 56 % bis 203 %, bestimmt in einem Kontrollkollektiv von 565 Blutspendern.

#### 3.4.3 Von-Willebrand-Faktor-Antigen

Das Von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag) wird quantitativ mittels eines vollautomatischen Latex-Immunoassays („von-Willebrand-Factor-Antigen“-Testpackung, IL, Artikel-Nr.: 0020002300-) in humanem Citratplasma auf IL-Analysesystemen (Instrumentation Laboratory (IL) Company, Lexington (MA), USA) bestimmt.

Testprinzip:

In Anwesenheit des von-Willebrand-Faktors im Plasma agglutinieren die mit polyklonalen Antikörpern beschichteten Latexpartikel. Der Grad der Agglutination nimmt proportional zur vWF-Ag-Konzentration in der Probe zu.

Die Bestimmung erfolgt durch die Messung der durch die Agglutination bedingten Abnahme der Lichtdurchlässigkeit bei 405 nm (turbidimetrischer Immunoassay).

Reagenzien:

Latex-Reagenz (Art.-Nr.: 0020002310) enthält mit polyklonalen anti-vWF-Antikörpern beschichtete Polystyrol-Latexpartikel sowie bovines Serum-Albumin, Puffer, Stabilisatoren und Konservierungsmittel.

(Puffer: Art.-Nr.: 0020002320, HEPES-Puffer mit bovinem Serum-Albumin, Stabilisatoren und Konservierungsmittel)

Auf Grund verschiedenster Variablen, die die Ergebnisse beeinflussen können, wird empfohlen, dass jedes Labor seinen eigenen Referenzbereich für vWF-Ag ermittelt.

Der hier berücksichtigte Referenzbereich (5 %- bis 95 %-Perzentile) ohne Stratifizierung nach Blutgruppen beträgt 53 % bis 183 %, bestimmt in einem Kontrollkollektiv von 565 Blutspendern.

#### 3.4.4 Faktorenaktivitäten

Die Bestimmung der Aktivität des Gerinnungsfaktors VIII in Humanplasma erfolgte durch koagulometrische Methoden (Dade Behring GmbH, Marburg, Germany, Art.-Nr.: OTXW).

Testprinzip:

Der Mangel an einem der Faktoren des intrinsischen Systems führt zu einer verlängerten aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Zur Einzelfaktor-Bestimmung wird die aPTT (empfohlene Messung mittels Pathromtin \*SL<sup>®</sup> (Dade Behring GmbH, Marburg)) einer Mischung des entsprechenden Mangelplasmas mit dem Patientenplasma gemessen. Ein Patientenplasma, dem der betreffende Gerinnungsfaktor fehlt, ist nicht in der Lage, die Abwesenheit dieses Faktors im Mangelplasma auszugleichen, woraus eine Verlängerung der aPTT resultiert. Die Aktivität des Gerinnungsfaktors in Prozent der Norm wird über eine Bezugskurve ermittelt, die mit Verdünnungen von Standard-Human-Plasma („Standard-Human-Plasma“, Art.-Nr.: ORKL,

Dade Behring GmbH, Marburg) oder einem Normalplasma-Pool in Mischung mit diesem Mangelplasma erstellt wird.

Gerinnungsfaktor-Mangelplasmen sind lyophilisierte Humanplasmen mit einer Restaktivität an Faktor VIII von  $\leq 1\%$ . Die Mangelplasmen werden durch Immunadsorption aus Normalplasma hergestellt und sind frei von Antigen der betreffenden Faktoren (Gerinnungsfaktor VIII-Mangelplasma (human), Artikel-Nr: OTXW, Dade Behring GmbH, Marburg). Der Fibrinogen-Gehalt liegt über 1 g/l, die Aktivität der übrigen Gerinnungsfaktoren über 40 % der Norm. Die Plasmen enthalten Mannit (20 g/l) zur Stabilisierung.

Durchführung:

Zur Vorbereitung der Reagenzien wird der Inhalt eines Fläschchens mit 1 ml destilliertem Wasser gelöst, mindestens 15 Minuten bei  $+15^{\circ}\text{C}$  bis  $+25^{\circ}\text{C}$  stehen gelassen und danach durch vorsichtiges Schütteln gemischt.

Zur Plasmagewinnung wird ein Teil Natriumcitrat-Lösung 0,11 mol/l mit neun Teilen Venenblut sorgfältig gemischt und 10 Minuten bei mindestens 1.500\* g zentrifugiert.

Zur Erstellung der Bezugskurve wird wahlweise Standard-Human-Plasma oder frisches Citrat-Mischplasma von mindestens 10 gesunden Spendern benutzt. Mit Imidazol-Pufferlösung oder Diäthylbarbiturat-Acetat-Pufferlösung werden entsprechend einem Schema Verdünnungen hergestellt.

Zur Bestimmung der Gerinnungszeit wird die Plasmaprobe 1:5 in Imidazol-Pufferlösung oder Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer verdünnt. In ein auf  $+37^{\circ}\text{C}$  vorgewärmtes Teströhrchen wird 100  $\mu\text{l}$  Mangelplasma, 100  $\mu\text{l}$  Probenverdünnung und 100  $\mu\text{l}$  aPTT- Reagenz pipettiert und 2 Minuten bei  $+37^{\circ}\text{C}$  inkubiert. Mit Zugabe von 100  $\mu\text{l}$  Calciumchlorid-Lösung wird die Messstelle am Gerinnungsmessgerät gestartet und die Gerinnungszeit bestimmt.

Der Gehalt an Gerinnungsfaktor wird anhand der Bezugskurve in Prozent der Norm abgelesen. Bei Gerinnungszeiten, die einem Faktoren-Gehalt von mehr als 100 % der Norm entsprechen, sind weitere Bestimmungen mit höheren Probenverdünnungen erforderlich. Bei der Auswertung sind die an der Bezugskurve abgelesenen %-Werte entsprechend der Verdünnung mit einem Korrekturfaktor zu multiplizieren.

Auf Grund verschiedenster Variablen, die die Ergebnisse beeinflussen können, wird empfohlen, dass jedes Labor seinen eigenen Referenzbereich ermittelt.

#### 3.4.5 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) wird mittels Pathromtin \*SL<sup>®</sup> (Dade Behring, Marburg GmbH) bestimmt.

Pathromtin \*SL<sup>®</sup> ist ein schneller Suchtest auf Störungen des endogenen Gerinnungssystems und erfasst empfindlich die Faktoren VIII, IX und die Kontaktfaktoren, sowie zusammen mit Mangelplasmen die Einzelfaktoren des endogenen Systems.

Testprinzip:

Die Inkubation von Plasma mit der optimalen Menge an Phospholipiden und einem Oberflächenaktivator führt zur Aktivierung der Faktoren des endogenen Systems.

100 µl Citratplasma werden mit 100 µl Pathromtin\* SL<sup>®</sup> Reagenz versetzt und zwei Minuten bei 37° C inkubiert. Durch Zugabe von 100 µl 37° C temperierter Calcium-Ionen wird der Gerinnungsablauf initiiert und die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels gemessen.

Reagenzien:

Pathromtin\* SL<sup>®</sup> Reagenz (Art.-Nr.:OQGS29) enthält Siliciumdioxid-Partikel, pflanzliche Phospholipide, Natriumchlorid (2,4 g/l) und Hepes (14,3 g/l). Als Konservierungsmittel ist Natriumazid (<1 g/l) zugesetzt.

Auf Grund verschiedenster Variablen, die die Ergebnisse beeinflussen können, wird empfohlen, dass jedes Labor seinen eigenen Referenzbereich ermittelt.

### **3.5 Statistische Auswertung**

Die erhobenen Patientendaten wurden mit Microsoft<sup>®</sup> ACCESS 97 erfasst und verwaltet.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der SAS<sup>®</sup>-Statistik-Software (Version 9.1, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). Für jede Analyse wurde ein entsprechendes Programm erstellt.

Unterschiede in den Prävalenzen kategorieller Parameter zwischen zwei Patientengruppen wurden mit Hilfe des Fisher Exact-Test auf ihre Signifikanz geprüft (FREQ-Procedure, SAS<sup>®</sup>-Statistik-Software).

Bei Berechnungen mittels des Fisher-Exact-Test wurde die Odds Ratio als Schätzwert für das relative Risiko (RR bzw. OR) verwendet, welches mit einer Vertrauenswahrscheinlichkeit von 95 % (exaktes Konfidenzintervall (CI) =95 %) angegeben wurde.

Ergebnisse mit  $p < 0,05$  wurden als signifikant, Ergebnisse mit  $0,05 < p < 0,10$  als Trend bezeichnet.

Zusätzlich wurden einfache deskriptive Statistikmethoden (Mittelwert, Standardabweichung) zur Beschreibung von kontinuierlichen Parametern verwendet (MEANS-Procedure, SAS<sup>®</sup>-Statistik-Software).

### **3.6 Studiendesign**

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um ein retrospektiv erhobenes anonymisiertes Patientenregister mit n=34 Patienten und n=52 Operationen.

Aus Gründen der Ethik ist eine randomisierte Placebo-/ Verum-Studie zu dieser Thematik nicht vertretbar und wird wahrscheinlich auch zukünftig nicht durchführbar sein.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1 Zur Indikation von Haemate® P

#### 4.1.1 Verabreichung von Haemate® P in Abhängigkeit von hämostaseologisch-konsiliarischen Empfehlungen

In der Regel sollte einer elektiven Operation bei einem Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko ein hämostaseologisches Konsil vorausgehen. In diesem wird je nach Befund eine Therapieoption zur präoperativen Blutungsprophylaxe oder zur Kontrolle gesteigerter intraoperativer Blutungsneigung gegeben. Diese Empfehlungen für chirurgische vWS-Patienten wurden in folgendem Maße umgesetzt:

**Tab. 11 Haemate® P-Gabe in Abhängigkeit von hämostaseologisch-konsiliarischen Empfehlungen**

Präoperative hämostaseologische Empfehlung	Davon Haemate® P tatsächlich gegeben
Prophylaktische Haemate® P-Gabe	Anteil n/n (bezogen auf Zeile)
14/52 (26,9 %)	12 /14 (96 %)
Haemate® P bei Bedarf/ Blutung	
18/52 (34,6 %)	7/18 (38,8 %)
Haemate® P nicht empfohlen/keine Angaben	
20/52 (38,5 %)	4/20 (20 %)

Tabelle 11 zeigt, dass die Empfehlung zur prophylaktischen Haemate<sup>®</sup> P-Gabe bei Patienten, die nach hämostaseologischer Einschätzung ein hohes intraoperatives Blutungsrisiko haben, in den meisten Fällen umgesetzt wurde.

Die Empfehlung zur Haemate<sup>®</sup> P-Gabe bei Bedarf, bzw. bei intraoperativer Blutungsneigung, richtet sich nach der Einschätzung des Operateurs.

Die tatsächliche Notwendigkeit zur Faktorenkonzentratsubstitution wurde bei etwa einem Drittel dieser Fälle gesehen.

#### 4.1.2 Indikation und Verabreichung von Haemate<sup>®</sup> P nach anamnestischen und labordiagnostischen Parametern

Die anamnestischen Patientenangaben bezogen auf Haemate<sup>®</sup> P-Empfehlung und -Gabe stellen sich im Einzelnen wie folgt dar:

**Tab. 12 Indikation und Verabreichung von Haemate<sup>®</sup> P nach anamnestischen Angaben**

anamnestische Angaben	Anteil bezogen auf OP-Anzahl n/n (%)	Haemate <sup>®</sup> P-Gabe empfohlen* n/n (%)	Haemate <sup>®</sup> P bei OP gegeben* n/n (%)
Patienten mit vWS	52/52 (100)	32/52 (61,5)	23/52 (44,2)
Typ 1	27/52 (51,9)	18/27 (66,7)	11/27 (40,7)
Typ 2	3/52 (5,8)	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
Typ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
evWS	1/52 (1,9)	0 (0)	1/1 (100)
keine Subtypisierung	21/52 (40,4)	12/21 (57,1)	9/21 (42,9)

anamnestische Angaben	Anteil bezogen auf OP-Anzahl n/n (%)	Haemate® P-Gabe empfohlen* n/n (%)	Haemate® P bei OP gegeben* n/n (%)
kombinierte Gerinnungsstörung /Thrombozytopathie	8/52 (15,4)	6/8 (75)	6/8 (75)
auffällige Familienanamnese	17/52 (32,7)	6/17 (35)	4/17 (24)
Neigung zu spontanen Ereignissen <sup>#</sup>	27/52 (51,9)	18/27 (66,7)	11/27 (40,7)
peri-/postop. Blutung jemals zuvor	30/52 (57,7)	20/30 (66,7)	18/30 (60)
EK jemals zuvor	13/52 (25)	8/13 (61,5)	4/13 (30,8)
TK jemals zuvor	5/52 (9,6)	5/5 (100)	5/5 (100)
FFP jemals zuvor	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Faktoren (außer H.® P)/ Kryo jemals zuvor	20/52 (38,5)	12/20 (60)	8/20 (40)
DDAVP jemals zuvor	6/52 (11,5)	4/6 (66,7)	2/6 (33,3)
Haemate® P jemals zuvor	21/52 (40,4)	15/21 (71,4)	14/21 (66,7)

\* Anteil der Haemate® P-Gaben bezogen auf die Anzahl der jeweiligen Subgruppe (Zeile)

<sup>#</sup> Epistaxis und/ oder Blutung bei Bagatellverletzungen

Die präoperativen labordiagnostischen Parameter bezogen auf die folgende Haemate<sup>®</sup> P-Empfehlung und Verabreichung stellen sich im Einzelnen wie folgt dar:

**Tab. 13 Indikation und Verabreichung von Haemate<sup>®</sup> P nach präoperativen Laborwerten**

präoperative Laborbefunde	Anteil bezogen auf OP-Anzahl n/n (%)	Haemate <sup>®</sup> P empfohlen* n/n (%)	Haemate <sup>®</sup> P bei OP gegeben* n/n (%)
Hb normal gesamt (m+f)	27/52 (51,9)	17/27 (62,9)	10/27 (37,1)
14-17,5 g/dl (m)	11/27 (40,7)	7/11 (63,6)	4/11 (36,4)
12,3-15,3 g/dl (f)	16/27 (59,3)	10/16 (62,5)	6/16 (37,5)
Hb leicht erniedrigt gesamt (m+f)	13/52 (25)	6/13 (46,2)	7/13 (53,8)
12-13,9 g/dl (m)	8/13 (61,5)	5/8 (62,5)	4/8 (50)
10-12,2 g/dl (f)	5/13 (38,5)	1/5 (20)	3/5 (60)
Hb erniedrigt gesamt (m+f)	9/52 (17,3)	7/9 (77,8)	6/9 (66,7)
<12 g/dl (m)	6/9 (66,7)	4/6 (66,6)	3/6 (50)
<10 g/dl ( f)	3/9 (33,3)	3/3 (100)	3/3 (100)
keine Angaben zu Hb	3/52 (5,8 )	2/3 (66,7)	0 (0)

präoperative Laborbefunde	Anteil bezogen auf OP- Anzahl n/n (%)	Haemate® P empfohlen* n/n (%)	Haemate® P bei OP gegeben* n/n (%)
aPTT 29-37sec	24/52 (46,2)	17/24 (70,8)	14/24 (58,3)
aPTT verlängert >37sec	25/52 (48,1)	15/25 (60)	9/25 (36)
keine Angaben zu aPTT	3/52 (5,8)	0 (0)	0 (0)
FVIII ≥80 %	26/52 (50)	19/26 (73,1)	14/26 (53,8)
FVIII <80 %	16/52 (30,8)	12/16 (75)	5/16 (31,2)
keine Angaben zu FVIII	10/52 (19,2)	1/10 (10)	4/10 (40)
vWF-Ag ≥53 %	23/52 (44,2)	18/23 (78,3)	14/23 (60,9)
vWF-Ag <53 %	7/52 (13,5)	7/7 (100)	6/7 (85,7)
keine Angaben zu vWF-Ag	22/52 (42,3)	7/22 (31,8)	3/22 (13,6)
vWF-Akt. ≥56 %	19/52 (36,5)	14/19 (73,7)	11/19 (57,9)
vWF-Akt. <56 %	8/52 (15,4)	7/8 (87,5)	7/8 (87,5)
vWF-Akt. <30 %	4/52 (7,7)	4/4 (100)	2/4 (50)
vWF-Akt. <15 %	1/52 (1,9)	1/1 (100)	1/1 (100)
keine Angaben zu vWF-Akt.	20/52 (38,5)	6/20 (30)	2/20 (10)

\* Anteil der Haemate P®-Gaben bezogen auf die Anzahl der jeweiligen Subgruppe (Zeile)

#### 4.1.3 Verabreichung von Haemate® P nach Größe der geplanten Operation

Bezogen auf die Größe der geplanten Operation verteilten sich die Haemate® P-Substitutionen wie folgt:

**Tab. 14 Verabreichung von Haemate® P nach OP-Größe**

Op-Größe	Haemate® P gegeben n/23 (%)	Haemate® P nicht gegeben n/29 (%)	n/52 (%)
klein	3/23 (13)	3/29 (10,3)	6/52 (11,5)
mittel	3/23 (13)	15/29 (51,8)	18/52 (34,6)
groß	17/23 (74)	11/29 (37,9)	28/52 (53,9)
n	23/52 (44,2)	29/52 (55,8)	52/52 (100)

#### 4.1.4 Parameter mit signifikant häufigerer Haemate® P-Gabe

Die vorausgehenden hämostaseologisch-konsiliarischen Empfehlungen, wie in Tabelle 11 dargestellt, wiesen teils einen signifikanten Zusammenhang mit der tatsächlichen Haemate® P-Gabe auf. Von den in Tabelle 12 aufgezeigten anamnestischen Patientendaten wiesen folgende eine Signifikanz hinsichtlich der aktuellen Verabreichung von Haemate® P auf: eine früher schon einmal stattgefundenen verlängerten perioperativen Blutung, die anamnestische Gabe von Thrombozytenkonzentraten und die Verabreichung von Haemate® P in der Vergangenheit (siehe Tabelle 15).

Von den in Tabelle 13 aufgezeigten präoperativ erhobenen Laborwerten wiesen das vWF-Antigen und die vWF-Aktivität eine Signifikanz hinsichtlich der darauf folgenden Verabreichung von Haemate® P auf (siehe Tabelle 15). Die übrigen anamnestischen und labordiagnostischen Angaben aus Tabelle 12 und 13 zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Verabreichung von Haemate® P.

**Tab. 15 Signifikant indikationsbeeinflussende Parameter bezogen auf die Haemate® P-Gabe**

	Haemate® P gegeben	Haemate® P nicht gegeben	n/n (%)	OR	p
	n/n (%) n=23	n/n (%) n=29		(95 % CI* )	(Fisher exact)
Empfehlung <sup>#</sup> Haemate® P – Gabe	19/23 (82,6)	13/29 (48,2)	32/52 (64)	5,1 (1,2-25,4)	0,02
anamnestisch perioperative Blutung	18/23 (78,3)	12/29 (41,4)	30/52 (57,7)	5,9 (1,3-20)	0,01
anamnestisch TK-Gabe	5/23 (21,7)	0	5/52 (9,6)	-	0,01
anamnestisch Haemate® P – Gabe	14/23 (60,9)	7/29 (24,1)	21/52 (40,4)	4,8 (1,3-20)	0,01
vWF-Ag vermindert	6/23 (26,1)	1/29 (3,4)	7/52 (13,5)	9,9 (1,1-89,3)	0,04
vWF-Akt. vermindert	10/23 (43,5)	3/29 (10,3)	13/52 (25)	6,7 (1,6-28,5)	0,01

\*Exakte Konfidenzgrenzen

<sup>#</sup>Hämostaseologisch-konsiliarische Empfehlung präoperativ

## **4.2 Zur Wirksamkeit von Haemate<sup>®</sup> P**

Die Wirksamkeit sollte unter anderem entsprechend des perioperativen Hämoglobin-Abfalls beurteilt werden. Dieser wurde in Abhängigkeit verschiedener Parameter betrachtet, die potentiell Einfluss auf die Blutungsneigung haben könnten. Diese sind im Einzelnen in den Tabellen 16 bis 21 veranschaulicht. Der Hämoglobin-Abfall bezieht sich hier immer auf die maximale Differenz der Hämoglobin-Werte der präoperativen und postoperativen (frühestens berücksichtigt ab Tag 2) Laboruntersuchungen.

### **4.2.1 Hämoglobin-Abfall mit und ohne Haemate<sup>®</sup> P**

**Tab. 16 Perioperativer Hämoglobin-Abfall bei von-Willebrand-Syndrom-Patienten mit Haemate<sup>®</sup> P**

n*	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
23	3,4 g/dl	2,3	0,0	7,0

*\*n bezogen auf Anzahl Operationen, soweit Angaben vorhanden*

**Tab. 17 Perioperativer Hämoglobin-Abfall bei von-Willebrand-Syndrom-Patienten ohne Haemate<sup>®</sup> P**

n*	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
26	2,0 g/dl	2,0	0,0	8,0

*\*n bezogen auf Anzahl Operationen, soweit Angaben vorhanden*

#### 4.2.2 Hämoglobin-Abfall nach von-Willebrand-Syndrom-Typ

**Tab. 18 Perioperativer Hämoglobin-Abfall nach von-Willebrand-Syndrom-Typ**

vWS-Typ	n*	Mittelwert Hb-Abfall	Standardabweichung	Minimum	Maximum
1	27	3,2 g/dl	2,5	0,0	8,0
2	3	1,3 g/dl	0,6	1,0	2,0
evWS	1	3,0 g/dl	0,0	3,0	3,0
unbekannt	21	2,0 g/dl	1,8	0,0	6,0

\*Anzahl bezogen auf Operationen

#### 4.2.3 Hämoglobin-Abfall bei zusätzlichen Blutungsrisiken

**Tab. 19 Perioperativer Hämoglobin-Abfall bei Operationen an von-Willebrand-Syndrom-Patienten mit weiteren Blutungsrisiken**

Art Blutungsrisiko	n*	Mittelwert Hb-Abfall	Standardabweichung	Minimum	Maximum
zusätzlich Thrombozytopathie	8	3,3 g/dl	2,5	0,0	6,0
zusätzlich Thromboseprophylaxe	18	3,5 g/dl	2,1	0,0	7,0

\*Anzahl bezogen auf Operationen

**Tab. 20 Perioperativer Hämoglobin-Abfall bei Operationen an von-Willebrand-Syndrom-Patienten ohne Thromboseprophylaxe**

n*	Mittelwert Hb-Abfall	Standardabweichung	Minimum	Maximum
34	2,1 g/dl	2,2	0,0	8,0

\*Anzahl bezogen auf Operationen

#### 4.2.4 Hämoglobin-Abfall nach der Größe der Operation

**Tab. 21 Perioperativer Hämoglobin-Abfall nach Operations-Größe**

Op-Größe	n*	Mittelwert Hb-Abfall	Standardabweichung	Minimum	Maximum
klein	6	1,4 g/dl	2,2	0,0	5,0
mittel	18	2,1 g/dl	2,1	0,0	8,0
groß	28	3,1 g/dl	2,3	0,0	7,0

\*bezogen auf n=52 Operationen

#### 4.2.5 Den Hämoglobin-Abfall signifikant beeinflussende Faktoren

Aus den Daten aus Tabelle 19 bis 21 ergaben sich signifikant häufiger Hb-Abfälle  $\geq 2$  g/dl bei vWS-Patienten, die zusätzlich eine Thromboseprophylaxe erhielten, oder die sich einer großen Operation unterziehen mussten (verglichen mit der Gruppe der kleinen und mittelgroßen Operationen):

**Tab. 22 Signifikant häufiger perioperative Hämoglobin-Abfälle  $\geq 2$  g/dl bei operierten von-Willebrand-Syndrom-Patienten mit prophylaktischer Heparin-gabe**

	Thrombose- Prophylaxe gegeben	Thrombose- Prophylaxe nicht gegeben	n/n (%)	OR	p
	n/n (%)	n/n (%)		(95 % CI*)	(Fisher exact)
Hb-Abfall <sup>#</sup> $\geq 2$ g/dl	18/22 (81,8)	12/30 (40,0)	30/52 (57,7)	6,7 (1,6 -33,3)	0,004

\*Exakte Konfidenzgrenzen

<sup>#</sup>maximaler Hb-Abfall zwischen präoperativem Wert und 2. postoperativem Tag

**Tab. 23 Signifikant häufiger perioperative Hämoglobin-Abfälle  $\geq 2$ g/dl bei großen Operationen an von-Willebrand-Syndrom-Patienten**

	kleine+ mittelgroße OPs	große OPs	n/n (%)	OR	p
	n/n (%)	n/n (%)		(95 % CI*)	(Fisher exact)
max. Hb- Abfall# $\geq 2$ g/dl	9/24 (37,5)	21/28 (75)	30/52 (57,7)	5 (1,3-20)	0,01

\*Exakte Konfidenzgrenzen

#maximaler Hb-Abfall zwischen präoperativem Wert und 2. postoperativem Tag

#### 4.2.6 Haemate<sup>®</sup> P-Dosierung nach Zeitpunkt und OP-Größe

Bezogen auf die Operationsgröße (klein, mittel oder groß) und den Zeitpunkt (prä-, intra- oder postoperativ) verteilten sich die Haemate<sup>®</sup> P-Dosierungen (angegeben nach IU F VIII/kg) wie folgt (Tabelle 24 bis 26):

**Tab. 24 Präoperative Dosierung von Haemate<sup>®</sup> P (in IU F VIII) nach OP-Größe**

OP- Größe	Durchschnitts- dosis (IU F VIII/kg) präoperativ	Median (IU F VIII/kg)	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
gesamt (n=12)	45,1	36,4	25,1	16,6	84,5
klein (n=1)	35,7	-	-	-	-
mittel (n=1)	37,1	-	-	-	-
groß (n=10)	46,8	36,6	27,3	16,6	84,5

**Tab. 25 Intraoperative Dosierung von Haemate<sup>®</sup> P (in IU F VIII) nach OP-Größe**

OP-Größe	Durchschnittsdosis (IU F VIII/kg) intraoperativ	Median (IU F VIII/kg)	Standardabweichung	Minimum	Maximum
gesamt (n=11)	21,6	19,2	13,7	3,5	56,3
klein (n=0)	-	-	-	-	-
mittel (n=2)	21,3	21,3	8,4	15,4	27,3
groß (n=9)	21,6	19,2	15,1	3,5	56,3

**Tab. 26 Postoperative Dosierung von Haemate<sup>®</sup> P (in IU F VIII) nach OP-Größe**

OP-Größe	Durchschnittsdosis (IU F VIII/kg) postoperativ*	Median (IU F VIII/kg)	Standardabweichung	Minimum	Maximum
gesamt (n=16)	39,6	38,7	21,8	10,9	84,5
klein (n=2)	55,0	55,0	7,07	50,0	60,0
mittel (n=0)	-	-	-	-	-
groß (n=14)	37,4	33,3	22,4	10,9	84,5

\*Zeitraum ab Beendigung der Operation bis zum fünften postoperativen Tag

#### 4.2.7 Haemate<sup>®</sup> P-Dosierung nach Zeitpunkt und von-Willebrand-Syndrom-Typ

Abhängig vom von-Willebrand-Syndrom-Typ stellt sich die prä-, intra- und postoperative Dosierung von Haemate<sup>®</sup> P in den Tab. 27 bis 29 wie folgt dar:

**Tab. 27 Präoperative Dosierung von Haemate<sup>®</sup> P (in IU F VIII) nach von-Willebrand-Syndrom-Typ**

vWS-Typ	Durchschnitts- dosis (IU F VIII/kg) präoperativ	Median (IU F VIII/kg)	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
1 (n=6)	55,7	46,9	23,6	35,7	84,5
2 (n=1)	26,3	-	-	-	-
evWS (n=1)	16,7	-	-	-	-
keine Angabe (n=4)	40,9	32,2	27,1	19,2	80

**Tab. 28 Intraoperative Dosierung von Haemate<sup>®</sup> P (in IU F VIII) nach von-Willebrand-Syndrom-Typ**

vWS-Typ	Durchschnitts- dosis (IU F VIII/kg) intraoperativ	Median (IU F VIII/kg)	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
1 (n=5)	24,6	22,2	19,9	3,5	56,3
2 (n=2)	18,6	18,6	10,9	10,9	26,3
evWS (n=0)	-	-	-	-	-
keine Angabe (n=4)	19,3	17,3	5,6	15,4	27,3

**Tab. 29 Postoperative Dosierung von Haemate<sup>®</sup> P (in IU F VIII) nach von-Willebrand-Syndrom-Typ**

vWS-Typ	Durchschnitts- dosis (IU F VIII/kg) postoperativ*	Median (IU F VIII/kg)	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
1 (n=9)	43,5	38,9	24,7	14,7	84,5
2 (n=1)	10,9	-	-	-	-
evWS (n=0)	-	-	-	-	-
keine Angabe (n=6)	38,5	39,2	15,9	15,4	60,0

*\*Zeitraum ab Beendigung der Operation bis zum 5.postoperativen Tag*

Aufgrund der kleinen Fallzahlen sind weitergehende Bewertungen der Dosisverteilung in Abhängigkeit vom prä-, intra- und postoperativen Zeitpunkt und in Abhängigkeit vom vWS-Typ und der Operations-Größe nicht möglich.

#### 4.2.8 Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit wurde neben dem Abfall des Hämoglobin-Werts zwischen dem präoperativ gemessenen Wert und dem Wert des 2. postoperativen Tages auch anhand einer Skala gewertet, die sich, wie bereits in Abschnitt 3 beschrieben, nach der Einschätzung des Operateurs richtet. Diese Einschätzungen fielen im Einzelnen folgendermaßen aus: Bei 17 von 24 Eingriffen (ca. 74 %), in denen Haemate<sup>®</sup> P eingesetzt wurde, wurde die Wirksamkeit als sehr gut bis gut bewertet (entsprechend der Kategorie 1 und 2). Sechsmal wurde die Hämostase als insuffizient gewertet (entsprechend der Kategorie 4). Bei diesen sechs Ereignissen lag zweimal eine zusätzliche Thrombozytopathie vor und insgesamt viermal wurden zusätzlich Heparine eingesetzt.

### 4.3 Zu Nebenwirkungen von Haemate® P

**Tab. 30 Im Patientenkollektiv beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

	Haemate® P-Gabe (n=23)
Allergische Reaktionen* #	0/23
Hemmkörper-Bildung#	0/23
arterielle/ venöse Thrombose#	0/23
Lungenarterienembolie#	0/23

\*Hautreaktionen (Exantheme, Juckreiz (Schleimhaut-)Ödeme), Luftnot, starker Blutdruck-Abfall

#bezogen auf jeweiligen Klinikaufenthalt nach Haemate® P-Gabe bis zum Entlassungszeitpunkt

Im untersuchten Patientenregister war ein Patient mit einer bekannten Minirin®-Allergie.

Während des gesamten beobachteten Zeitraums wurden keinerlei allergische Ereignisse verzeichnet.

Insbesondere arterielle oder venöse thromboembolische Ereignissen traten während des stationären Aufenthaltes nicht auf. Insgesamt fanden vier Operationen an Patienten statt, die vorher bereits einmal eine Thrombose hatten, sieben Operationen an Patienten mit Varizen, vier Eingriffe an Patienten mit bereits stattgefundenen Phlebitiden und ein Eingriff unter Einnahme eines oralen Antikonzeptivums.

Da es sich um eine retrospektive Datenerhebung handelt, konnten HBV-, HCV-, und HIV-Titer vor und nach Verabreichung von Haemate® P nicht bei allen Patienten untersucht werden.

Ein Patient litt an einer chronisch persistierenden HBV- und HCV-Infektion, am ehesten durch Transfusionen von Blutprodukten, die vor 1980 in Osteuropa stattgefunden hatten.

#### **4.4 Wandel in der Substitutionstherapie im untersuchten Patientenregister von 1981 bis 2006**

Bei der Betrachtung der Verwendung von Haemate<sup>®</sup> P sowie Kryopräzipitaten, Einzelfaktorenkonzentraten (in unserem Patientenkollektiv handelte es sich hierbei um plasmatische Faktor VIII-Konzentrate) und Minirin<sup>®</sup> im Verlauf der Zeit ab 1981 zeigten sich deutliche Veränderungen der Substitutionsmuster.

Erstmalig wurde Haemate<sup>®</sup> P für Patienten der chirurgischen Kliniken des Universitätsklinikums Düsseldorf im Jahr 1997 verwendet. Ab dem Jahr 2000 nahm dessen Einsatz deutlich zu. Relativ konstant erwies sich die Verwendung von Minirin<sup>®</sup> über den gesamten erfassten Zeitraum, welches teils in Kombination mit Haemate<sup>®</sup> P, teils als Alternative gegeben wurde. Konkret sah die Entwicklung wie folgt aus:

Haemate<sup>®</sup> P wurde von 1980 bis 1990 bei keiner Operation in den chirurgischen Kliniken des UKD eingesetzt, von 1991 bis 2000 in 24 % der hier erfassten Fälle und von 2001 bis 2006 in 78 % der Fälle. Eine konträre Entwicklung zeigte sich im Operationskollektiv bei der Verabreichung von Kryopräzipitaten bzw. anderer Einzelfaktorenkonzentrate. Von 1980 bis 1990 wurden 2 Mal Kryopräzipitate und 2 Mal Faktorenkonzentrate verordnet, also in jeweils 25 % der hier beschriebenen Operationen. Im selben Jahrzehnt fand eine Ablösung der Kryopräzipitate durch Faktorenkonzentrate statt, was zum Sistieren des Gebrauchs von Kryopräzipitaten führte. 1991 bis 2000 wurden bei 38 % der Operationen plasmatische Faktor VIII-Konzentrate gegeben, und nach 2000 bei 8,6 % der Operationen. Gleichzeitig zeigte sich bei dem untersuchten Patienten-Kollektiv ein beständiger Einsatz von DDAVP (Minirin<sup>®</sup>), der zwischen 12,5 % und 38 % lag.

Aus Gründen der besseren Veranschaulichung wurde Tab. 31 in drei zeitliche Blöcke unterteilt.

**Tab. 31 Wandel in der Substitutionstherapie von 1981 bis 2006**

Jahr (OP-Anzahl) n=52	Art der Substitution Anzahl (%Jahresrate der Operationen mit dieser Substitution*)			
	Haemate <sup>®</sup> P	Faktoren/ Kryopräzipitat	DDAVP	Keine Substitution
1980-1990 (8)	0	Kryo: 2 ( 25 %) FK <sup>#</sup> : 2 ( 25 %)	1 (12,5 %)	3 (37,5 %)
1991-2000 (21)	5 (24 %)	FK: 8 (38 %)	8 (38 %)	2 (9,5 %)
2001-2006 (23)	18 (78 %)	FK: 2 (8,6 %)	6 (26 %)	3 (13 %)
gesamt (52)	23 (44 %)	Kryo: 2 (4 %) FK: 12 (23 %)	15 (29 %)	8 (15 %)

\*Pro Operation mehrere Arten von Substitution möglich

<sup>#</sup>Faktorenkonzentrat (FK) entspricht in allen Fällen plasmatischem Faktor-VIII-Konzentrat

**Tab. 32 Detaillierte Darstellung: Wandel in der Substitutionstherapie**

Jahr (OP-Anzahl) n=52	Art der Substitution Anzahl (% Jahresrate der Operationen mit dieser Substitution*)			
	Haemate <sup>®</sup> P	Faktoren/ Kryopräzipitat	DDAVP	Keine Substitution
1980				
1981 (1)		1 (100 %)		
1982 (1)				1 (100 %)
1983				
1984 (1)		1 (100 %)		
1985				
1986				
1987 (1)		1 (100 %)		
1988 (1)				1 (100 %)
1989 (2)		1 (100 %)		1 (100 %)
1990 (1)			1 (100 %)	
1991 (4)		4 (100 %)		
1992 (1)				1 (100 %)
1993				
1994				
1995				
1996 (1)			1 (100 %)	
1997 (5)	2 (40 %)	3 (60 %)	2 (40 %)	
1998 (8)	2 (25 %)		5 (62,5 %)	1 (12,5 %)
1999 (1)		1 (100 %)		
2000 (1)	1 (100 %)			
2001 (4)	2 (50 %)		2 (50 %)	1 (25 %)
2002 (3)	3 (100 %)	1 (33 %)	1 (33 %)	
2003 (3)	2 (66 %)		1 (33 %)	1 (33 %)
2004 (7)	7 (100 %)			
2005 (6)	4 (66 %)	1 (16 %)	2 (33 %)	1 (16 %)
2006				

\*Pro Operation mehrere Arten von Substitution möglich

Die hier beschriebenen Beobachtungen decken sich mit den Richtlinien des "Haemophilia Centre Directors Organization" (UK) aus dem Jahr 1997, wonach der Gebrauch von Kryopräzipitaten in den frühen 90er Jahren durch Einzelfaktorkonzentrate abgelöst wurde [42].

## 5. DISKUSSION

### 5.1 Ergebnisse

In dem von uns beobachteten Patientenregister zeigte Haemate<sup>®</sup> P ein hohes Maß an Verträglichkeit und Wirksamkeit. In Hinblick auf die Indikationsstellung erwiesen sich sowohl anamnestische als auch labordiagnostische Variablen als wichtige Orientierungsparameter bei der präoperativen Risikoabwägung:

Patienten mit verlängerter perioperativer Blutungsneigung in der Vergangenheit, sowie Patienten, die schon einmal perioperativ Haemate<sup>®</sup> P oder Thrombozytenkonzentrate verabreicht bekommen hatten, erhielten signifikant häufiger Haemate<sup>®</sup> P. Auch die Empfehlungen der hämostaseologischen Konsile wirkten sich in selbiger Art auf die Haemate<sup>®</sup> P-Gabe aus. Labordiagnostisch waren die Werte für die vWF-Aktivität und das vWF-Antigen ausschlaggebend bei der Entscheidung zur Substitution von Haemate<sup>®</sup> P. Die Wirksamkeit wurde in ca. 74 % als sehr gut bis gut bewertet. Perioperative Hb-Abfälle  $\geq 2$  g/dl wurden insgesamt signifikant häufiger bei großen Eingriffen (versus kleine und mittelgroße Eingriffe) und bei Operationen an vWS-Patienten, die gleichzeitig eine Thromboseprophylaxe erhielten, beobachtet. Die Dosierung von Haemate<sup>®</sup> P lag bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv im Mittel höher als in internationalen Dosisempfehlungen. Trotz eines inhomogenen Patientenkollektivs, in welchem auch Patienten mit einerseits zusätzlichen Blutungsrisiken und andererseits vermehrten Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse nicht ausgeschlossen wurden, konnten während des stationären Aufenthaltes keine Nebenwirkungen, die in Verbindung mit Haemate<sup>®</sup> P stehen könnten, erfasst werden. Die beobachteten Änderungen im Substitutionsverhalten über den untersuchten Zeitraum bilden den internationalen Trend der 80er und 90er Jahre, hin zu vWF-haltigen pd Konzentraten und weg von Kryopräzipitaten, ab.

Im Folgenden werden die Aspekte Indikation, Wirksamkeit und Nebenwirkungen mit den verfügbaren Daten aus der Literatur diskutiert.

## Indikation

Die Indikationsstellung für Haemate<sup>®</sup> P wurde in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv signifikant durch präoperativ erniedrigte Werte von vWF-Antigen und vWF-Aktivität beeinflusst. Zudem erwiesen sich folgende anamnestische Angaben der Patienten als signifikante prädiktive Parameter: Eine verstärkte Blutungsneigung bei vorausgegangenen Operationen, die Verabreichung von Haemate<sup>®</sup> P in der Vergangenheit und die Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei früheren Eingriffen. Zuletzt hatten auch die Empfehlungen präoperativ erfolgter hämostaseologischer Konsile zur Haemate<sup>®</sup> P-Gabe signifikanten Einfluss auf die tatsächliche Verwendung während oder unmittelbar vor der Operation.

An dieser Stelle soll die Wichtigkeit der präoperativen Anamneseerhebung bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Blutungsneigung unterstrichen werden, da diese ein relativ einfaches und kostengünstiges Mittel zur ersten Risikoeinschätzung darstellt. In einem ähnlichen Kontext wurden von Kunicki et al. [20] sowie von Rodeghiero et al. [81] Blutungsfragebögen entwickelt, die die anamnestische Blutungsneigung und das bestehende Blutungsrisiko von vWS-Patienten nach Punkten bewerten (siehe Anhang 11.3). Die Ergebnisse der Fragebögen nach Kunicki et al. korrelierten mit gleichzeitigen labordiagnostischen Auswertungen der vWF-Aktivität und können somit als Prädiktoren einer perioperativen Blutungsneigung gedeutet werden [20]. Dies bestätigt die Wertigkeit der Anamneseerhebung für die Erfassung einer tatsächlich bestehenden Blutungsneigung. Strukturierte Fragebögen sollten deswegen ein etabliertes Hilfsmittel zur präoperativen Risikobewertung und Indikation für weitere diagnostische Untersuchungen sein.

## Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Haemate<sup>®</sup> P wurde anhand des Auftretens einer intra- oder postoperativen Blutung und mittels der Einschätzung durch den operierenden Arzt beurteilt. Eine Blutung wurde als Absinken des Hb-Wertes um mindestens 2 g/dl definiert. Um Verdünnungseffekte durch den

perioperativen Volumenersatz (z.B. mittels kristalloider Lösungen) zu umgehen, wurde der Hämoglobin-Wert frühestens ab dem 2. postoperativen Tag, spätestens am 5. postoperativen Tag, als Bezugswert zum präoperativen Hb-Wert genommen.

VWS-Patienten mit großen Operationen und Patienten, die zusätzlich eine Thromboseprophylaxe erhielten, hatten signifikant häufiger Hämoglobin-Abfälle  $\geq 2$  g/dl. Bei Patienten, die Haemate<sup>®</sup> P erhielten, lag der Hb-Abfall durchschnittlich 1,4 g/dl über dem der Patienten, die keine oder alternative Substitutionen erhielten. Hier ist davon auszugehen, dass es sich um Patienten mit einer besonders ausgeprägten Blutungsneigung handelte, die die Indikation zum Einsatz von Haemate<sup>®</sup> P begründete (siehe 5.2. Limitationen).

In 17 von 23 Fällen (ca. 74 %), bei denen Haemate<sup>®</sup> P bei unserem Patientenkollektiv eingesetzt worden ist, wurde die Wirksamkeit anhand der subjektiven Einschätzung des Operateurs als sehr gut bis gut bewertet. In 6 von 23 Fällen (ca. 26 %) wurde eine unzureichende Wirksamkeit mit Nachblutung oder vermehrter intraoperativer Blutungsneigung unter Gabe von Haemate<sup>®</sup> P vermerkt. In 2 dieser 6 Fälle lag eine zusätzliche Thrombozytopathie vor und bei den restlichen vier Operationen wurden Antikoagulantien (Heparin) prophylaktisch eingesetzt. Diese Tatsache erschwert den Vergleich mit Daten aus anderen Studien, in denen Antikoagulantien-Gabe oder eine zusätzliche Thrombozytopathie nicht explizit als Einschlusskriterium galt [38;48;61]. Patienten mit erworbenem vWS wurden in einigen Studien ausgeschlossen [38;48]. Sofern man die 2 Patienten mit Thrombozytopathie ausschließt ergibt sich eine Wirksamkeit von 17 von 21 (81 %), bei Ausschluss der 4 Patienten mit Heparinprophylaxe ergibt sich eine Wirksamkeit von 17 von 17 (100 %).

In einer Studie von Franchini et al. [61] aus dem Jahr 2003 mit 26 Patienten, kam es nach Haemate<sup>®</sup> P -Gabe in einem Fall zu einer Nachblutung drei Tage nach Zahnextraktionen. Die Blutung sistierte nach zwei weiteren Infusionen mit Haemate<sup>®</sup> P. In 98 % wurde die Wirksamkeit der Substitutionstherapie als gut bis sehr gut beschrieben.

In einer retrospektiven Studie mit 97 Patienten (Dobrkovska et al. [60]) mit verschiedenen Subtypen des vWS wurden 73 Operationen, 344 separate Blutungsereignisse, 93 andere Blutungen (spontane Geburten, invasive Eingriffe) und 20 Zyklen prophylaktischer Haemate<sup>®</sup> P -Gaben evaluiert. Die Effizienz wurde als exzellent bis gut bewertet in 99 % der Operationen, in 97 % der separaten Blutungsereignisse und in 86 % der anderen Ereignisse sowie der prophylaktischen Gaben.

Eine weitere retrospektive Datensammlung (Lillicrap et al. [38]) aus der Zeit von 1991 bis 1996 mit der Frage nach Sicherheit und Wirksamkeit von Haemate<sup>®</sup> P erfasste 97 vWS-Patienten mit insgesamt 437 Ereignissen (darunter 344 Blutungen, 73 operative oder invasive Eingriffe und 20 prophylaktische Infusionen). Das klinische Resultat wurde in 97 % als exzellent bis gut bezeichnet.

Bei 39 vWS-Patienten mit insgesamt 42 Eingriffen (Thompson et al. [18]) aus den Jahren 1998 bis 1999 lag die klinische Beurteilung der Wirksamkeit von Haemate<sup>®</sup> P durch den Untersucher und/oder den Operateur zu 100 % im Bereich „gut“ oder „exzellent“.

Lethagen et al. [48] untersuchten 27 operierte Patienten mit vWS im Zeitraum von 2001 bis 2003. In 96 % wurde die Hämostase unter Haemate<sup>®</sup> P am Operationstag als exzellent oder gut gewertet und ab dem 1. bis zum 14. postoperativen Tag in 100 %.

Daten von 100 vWS-Patienten, die von 2002 bis 2004 durch Federici et al.[82] retrospektiv erhoben und bewertet wurden, ergaben in 97 % der Substitutionen mit Haemate<sup>®</sup> P exzellente bis gute Wirksamkeitsbeurteilungen.

Damit liegen die an den Universitätskliniken Düsseldorf beobachteten Wirksamkeitsraten mit 74 % im Trend tiefer als in vergleichbaren Studien, die eine Wirksamkeit von 86 % bis 100 % angeben [18;38;48;60;61;82]. Der Unterschied könnte, wie bereits erwähnt, durch die bei unseren Patienten

überwiegend erfolgte Thromboseprophylaxe mit Heparin sowie durch zusätzlich vorliegende Thrombozytopathien bedingt sein.

Ein Vergleich der Wirksamkeit des Präparates hinsichtlich der Verhinderung von Blutungskomplikationen ist durch Registerdaten, wie sie in dieser und auch allen anderen verfügbaren Studien erhoben wurden nur eingeschränkt möglich. Es wird diesbezüglich auf die Ausführungen im Abschnitt 5.2 (Limitationen) verwiesen.

### Nebenwirkungen

In unserem Patientenkollektiv konnten unter Gabe von Haemate<sup>®</sup> P keine thromboembolischen Ereignisse oder sonstige unerwünschte Nebenwirkungen wie Urtikaria, Exanthem, Juckreiz, Ödembildung oder Hemmkörperbildung registriert werden. Dies ist vereinbar mit den verfügbaren Daten aus der Literatur, die zeigen, dass arterielle und venöse Thrombosen seltene Ereignisse bei Patienten mit vWS sind. So wurden bis zum Jahr 2006 insgesamt 30 Fälle publiziert, darunter 11 arterielle und 19 venöse Thrombosen. Unter den Fällen der arteriellen Thrombosen waren neun Myokardinfarkte und zwei Apopleces. Bei drei Fällen lagen Risikofaktoren vor (zweimal Nikotinkonsum und Dyslipoproteinämie, einmal Nikotinkonsum und i.v.-Gabe von DDAVP). Alle berichteten Fälle waren Patienten mit vWS Typ 1. Bei den venösen Thrombosen waren die meisten Fälle tiefe Venenthrombosen mit oder ohne Lungenarterienembolie. Zweimal wurden untypische Thrombosen der Vena centralis retinae und der Portalvene beschrieben. Größtenteils waren Risikofaktoren vorhanden: Siebenmal F VIII oder F VIII-/vWF-Konzentrat-Infusionen, achtmal Operationen, einmal Schwangerschaft, einmal DDAVP-Gabe und fünfmal andere thrombogene Gerinnungsdefekte oder Polymorphismen. Die meisten Patienten hatten ein vWS Typ 1, sechs hatten ein vWS Typ 3 [67].

In einer multizentrischen Studie nach Lethagen [48] aus dem Jahr 2007 mit 28 Patienten mit vWS Typ 1, 2A, 2M oder 3, die zwischen 2001 und 2003 in 12 verschiedenen Zentren überwiegend operativ (27 von 28) behandelt worden

sind, traten unter bzw. nach Anwendung von Haemate<sup>®</sup> P folgende Nebenwirkungen auf: An fünf Patienten wurde eine Lungenarterienembolie, eine Thrombophlebitis der unteren Extremität, Übelkeit, ein Anstieg der Leberenzyme (ALT) oder ein allergisches Exanthem beobachtet. Bei der Patientin mit Lungenarterienembolie handelte es sich um eine 81-jährige Frau nach bilateraler Kniegelenkersatz-Operation. Die Lungenarterienembolie trat am 10. postoperativen Tag auf. Es lag neben einem vWS Typ 1 eine Thrombozytose ( $769 \times 10^9/l$ ) vor. Die Patientin war nicht antikoaguliert. Am Tag vor der Diagnosestellung der Embolie wurde ein Faktor VIII-Wert von 450 IU/dl gemessen. Zusammenfassend lag bei 236 Infusionen mit Haemate<sup>®</sup> P die Nebenwirkungsrate bei 2,1 % pro Infusion bzw. bei 17 % pro Patient [48].

In einer Studie von Franchini et al. [61] aus dem Jahr 2003, die 26 Patienten aus drei Haemophilie-Zentren mit vWS Typ 1 (n=19) und Typ 2B (n=7) mit 43 operativen oder invasiven Prozeduren beinhaltet, kam es nach Haemate<sup>®</sup> P - Gabe zu einem Fall mit Nachblutung drei Tage nach einer Zahnextraktion, die nach zwei weiteren Infusionen Haemate<sup>®</sup> P sistierte. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet [61].

Thompson et al. [18] beobachteten 2004 an 39 Patienten mit 42 Eingriffen keine Nebenwirkungen, die sicher therapieassoziiert waren. Sieben möglicherweise medikamentenassoziierte Ereignisse traten bei insgesamt acht Patienten auf, darunter Parästhesien, allergische Reaktionen, Vasodilatation, Juckreiz, periphere Ödeme, Gliederschmerzen und Pseudothrombozytopenie [18].

Lillicrap et al. [38] beschrieben in einem Patientenregister eine Nebenwirkungsrate von 4 %. Unter den unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren keine thromboembolischen Ereignisse. Ein Patient beklagte milden Juckreiz, der nach Absetzen von Haemate<sup>®</sup> P persistierte und einige Wochen später spontan nachließ [38].

Bei einer Untersuchung nach Scharrer et al. [50] wurden 140 Patienten mit vWS mit Haemate<sup>®</sup> P behandelt und beobachtet. Keiner von ihnen entwickelte Allergien oder Antikörper gegen vWF [50].

In einer retrospektiven Studie (Dobrkovska, 1998 [60]) mit 97 Patienten mit verschiedenen vWS Typen wurden 73 Operationen, 344 separate Blutungsereignisse, 93 andere Blutungen und 20 Zyklen prophylaktischer Gabe evaluiert. Nebenwirkungen traten selten und mild bis moderat auf in 7 Fällen, die möglicherweise Haemate<sup>®</sup> P assoziiert sind (Phlebitis, Vasodilatation, Parästhesie, Juckreiz, Urtikaria) [60].

In einer Studie von 2002 wurden 160 Zentren einbezogen mit insgesamt 1268 vWS-Patienten, die mit Faktorkonzentraten behandelt wurden. Unter diesen traten innerhalb von 10 Jahren 7 Thrombosen mit 4 Lungenarterienembolien sowie 2 Mesenterial- und Zentralretinalvenenthrombosen auf. Bei 12.640 jährlichen Behandlungen über einen Zeitraum von 10 Jahren entspricht das einer Häufigkeit von 0.055 %, was nach CIOMS-Kriterien (Council for International Organisations of Medical Sciences) ein seltenes Ereignis ist. Nur einer der sieben Patienten hatte keine Risikofaktoren für tiefe Venenthrombosen, bei den anderen sechs lagen Risiken wie orale Antikonzeption, orthopädische Operation, chronisch entzündliche Darm-Erkrankungen, Z.n. Malignom oder eine Infektion vor. Fünf Patienten waren älter als 58 Jahre [71].

Hohe Faktor VIII:C Spiegel sind mehrfach als dosisabhängige Risikofaktoren für tiefe Venenthrombosen beschrieben worden. In der „Leiden Thrombophilia Study“ (Koster et al. (1995)[83]) erwies sich die Faktor VIII-Aktivität als unabhängiger Risikofaktor für Thrombosen, wobei Aktivitäten über 150 IU/dL mit einem signifikant höheren Thromboserisiko einhergingen. Für von-Willebrand-Faktor-Erhöhungen und die Blutgruppen ergab sich kein signifikant gesteigertes Thromboserisiko in der multivariaten Auswertung, wenn die Information der Faktor VIII-Aktivität im Modell berücksichtigt wurde [83].

Federici sprach sich 2006 für postoperative Faktor VIII-Werte zwischen 50 und 150 IU/dl aus, um das Thromboserisiko durch Faktor VIII-Erhöhung zu limitieren [37]. Besonders bei großen chirurgischen Eingriffen sollte auch bei

hämorrhagischen Diathesen wie dem vWS eine Thromboseprophylaxe gegeben werden [71].

Zusammenfassend sind Thrombosen im Zusammenhang mit der Gabe von FVIII/vWF-Konzentraten seltene Ereignisse, die oft mit weiteren prothrombotischen Risikofaktoren des Patienten einhergehen [70].

### Dosierung

Zur Optimierung der Dosierung von Haemate<sup>®</sup> P werden auch weiterhin Daten benötigt. In der entsprechenden Fachliteratur finden sich ähnliche, aber nicht standardisierte Angaben. Die internationalen Dosisempfehlungen sind uneinheitlich, da sie entweder auf den Faktor VIII:C-Gehalt (Deutschland) oder auf den vWF-Gehalt von Haemate<sup>®</sup> P bezogen werden (international). Haemate<sup>®</sup> P enthält ca. doppelt soviel vWF wie Faktor VIII, d.h. mit einer Gabe von 50 IU Faktor VIII:C/kg erhält ein Patient 100 IU vWF/kg.

Zur besseren Übersicht über die Dosierungs-Angaben des untersuchten Patienten-Registers und aus aktuelleren Studien, wurden die Informationen in Tabelle 33 zusammengefasst:

**Tab. 33 Vergleich der Haemate<sup>®</sup> P-Dosierungen im untersuchten Patientenregister mit Dosisangaben internationaler Studien**

	Patientenregister Düsseldorf 2008		Lethagen 2007 [48]	Federici 2007 [82]	Michiels 2004* [46]	Thompson 2004 [18]	Franchini 2003 [61]	Lillicrap 2002 [38]
	Präoperative Initialdosis von Haemate <sup>®</sup> P in IU/kg vWF							
	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
allgemein	73	90	62	80	-	82	49	-
große OP	73	93	-	-	60-80	-	61	69
mittelgroße OP	-	74	-	-	-	-	-	69
kleine OP/ Mukosa- blutungen	-	71	-	-	40-60	-	50	55-69
vWS Typ 1	94	110	-	-	-	-	-	-
vWS Typ 2	-	52	-	-	-	-	-	-
vWS Typ 3	-		-	-	-	-	-	-
evWS	-	33	-	-	-	-	-	-

*Alle Dosisangaben bezogen auf IU vWF/kg*

*\*Empfehlung nur für Patienten mit vWS Typ 2*

Die im Universitätsklinikum ab 1990 eingesetzten Dosierungen lagen damit im Bereich der in vergleichbaren Studien publizierten Mengen.

Von 1980-1990 lagen die Dosis-Empfehlungen in Publikationen bei 50-60 IU FVIII:C/kg (entsprechend 100-120 IU vWF/kg) als Initialdosis ein- bis zweimal pro Tag. Diese Empfehlungen leiten sich aus Studien an Typ 3 vWS-Patienten [46] ab.

1992 wurden Dosierungsempfehlungen von dem „Scientific and Standardization Committee (SSC)“ der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) aufgestellt, bei denen sich die Dosierungen an der Aktivität des von-Willebrand-Faktors im Konzentrat orientierte und nicht an der Faktor VIII-Aktivität. Das SSC empfahl damals 40-50 IU vWF:RCo/kg [84].

Eine weitere Empfehlung zu Initialdosierung, Dauer und Zielwert für Erhaltungstherapie nach Scharrer et al. (1994, [50]) teilt die Dosisempfehlungen für Haemate<sup>®</sup> P bezogen auf den Faktor VIII:C-Gehalt nach vWS-Typ und Op-Größe ein:

Typ 1	: Eingriff groß; Dosis 30-40 IU/kg; Dauer 5-10 d; vWF >50 %
Typ 2A	: Eingriff klein; Dosis 40 IU/kg; Dauer 3 d; vWF >50 %
Typ 2A	: Eingriff groß; Dosis 80 IU/kg; Dauer 5-10 d; vWF >50 %
Typ 2B	: Eingriff klein; Dosis 20 IU/kg; Dauer 3 d; vWF >50 %
Typ 2B	: Eingriff groß; Dosis 40 IU/kg; Dauer 5-10 d; vWF >50 %
Typ 3	: Eingriff klein; Dosis 40 IU/kg; Dauer 3 d; vWF >60 %
Typ 3	: Eingriff groß; Dosis 70 IU/kg; Dauer 5-10 d; vWF >60 %

Haemate<sup>®</sup> P sollte hiernach bei starken Blutungen oder peri-/postoperativ im Intervall von 12 Stunden gegeben werden. Der vWF-Spiegel sollte des Weiteren bei Patienten mit schweren Blutungen oder bei operativen Eingriffen im Verlauf geprüft und über 50 % Aktivität gehalten werden.

Bei Patienten mit erworbenem vWS wurde ein geringerer Anstieg des vWF-Plasmaspiegels, eine kürzere Korrektur der Blutungszeit und eine schnellere Clearance des vWF beobachtet. Wie Patienten mit Typ 2A brauchten diese Patienten höhere Dosen Haemate<sup>®</sup> P [50].

#### Wandel in der Substitutionstherapie von 1981 bis 2006

Der von uns untersuchte Zeitraum erstreckte sich von 1981 bis 2006. Wie erwartet wurden auch in dem von uns beobachteten Patientenregister die früher

gebräuchlichen Kryopräzipitatprodukte in den 90er Jahren vollkommen durch den Einsatz von (vWF-haltigen) Einzelfaktorenkonzentraten ersetzt.

Dieser Trend deckt sich mit den Beobachtungen verschiedener internationaler Studien [40;42].

## **5.2 Limitationen**

### Studiendesign

Die optimale Dosierung und Darreichungsdauer eines Medikamentes ist Grundlage einer suffizienten und sicheren Arzneimitteltherapie. Hierfür wären randomisierte Studien mit Verum und Placebo erforderlich, die aber nach dem heutigen Kenntnisstand nicht mehr durchführbar und ethisch nicht verantwortbar sind. Somit wird es wahrscheinlich auch zukünftig derartige Studien nicht geben. Zurzeit ist der retrospektive Ansatz zur Klärung der Dosierungsfrage eine der gegebenen Möglichkeiten. Hierbei treten jedoch typische Registerphänomene auf, wie zum Beispiel eine scheinbar vermehrte Blutungsneigung unter Haemate<sup>®</sup> P-Gabe (siehe Tabellen 16 und 17), da Haemate<sup>®</sup> P vorwiegend bei Patienten mit von vornherein erhöhtem Blutungsrisiko oder positiver Anamnese bezüglich früherer peri- und postoperativer Blutungen gegeben wurde (siehe unten).

### Definition und Beurteilung der Wirksamkeit

Weitere Inkonsistenzen birgt die Definition der Wirksamkeit einer Substitutionstherapie bei hämorrhagischer Diathese. Zum einen basiert diese, wie auch in verschiedenen anderen Studien, auf subjektiver klinischer Beurteilung des Untersuchers bzw. des Operators [18;38;48;82]. Um eine Vergleichbarkeit solcher Einschätzungen zu ermöglichen, müsste sichergestellt sein, dass diese immer durch denselben Operator vorgenommen werden, was in Anbetracht des untersuchten Zeitraums und des personellen Aufwands nicht realisierbar wäre. Zum anderen wurde die Differenz des Hämoglobin-Wertes als Maß für den perioperativen Blutverlust herangezogen. Ein Hb-Abfall über 2 g/dl

wurde als relevant gewertet. Auch diese Methode unterliegt einigen Störeinflüssen, wie z.B. der perioperativen Flüssigkeitssubstitution [79]. Zudem ist sie schwierig mit anderen klinischen Studiendaten vergleichbar (siehe 11.4 Anhang).

Eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit ist nur unter den bekannten Einschränkungen eines Registers möglich. Solche Registerdaten unterliegen einem starken Bias, da die Gabe des zu prüfenden Medikaments durch die Grunderkrankung direkt bestimmt wird. Hierdurch erklärt sich zum Beispiel eine scheinbar vermehrte Blutungsneigung unter Haemate<sup>®</sup> P-Gabe (siehe Tabellen 16 und 17), da Haemate<sup>®</sup> P vorwiegend bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko oder positiver Anamnese bezüglich früherer peri- und postoperativer Blutungen gegeben wurde. Wirksamkeitsbewertungen aus Registerdaten sind nur dann abschätzend möglich, wenn die Patienten hinsichtlich der Schwere ihrer Blutungsneigung stratifiziert werden können und zusätzliche Blutungsursachen wie Thrombozytopathien oder Antikoagulation als Kovariablen eine Korrektur der Ergebnisse ermöglichen. Derartige multivariate Analysen sind allerdings mit den verfügbaren Fallzahlen und Daten nicht durchführbar. Selbst eine Metaanalyse unter Einschluss aller verfügbaren Studien ist durch die unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien nicht möglich (siehe 5.1).

### Untersuchung von Nebenwirkungen

Bei der Untersuchung von Nebenwirkungen in einer retrospektiven Studie ist letztlich die Frage nach dem ursächlichen Pharmakon nie mit Sicherheit zu klären. Da in der Regel im Rahmen des peri- und postoperativen Verlaufes zeitgleich mehrere Arzneimittel verabreicht werden, die ebenfalls allergische Reaktionen hervorrufen oder die Hämostase beeinflussen können, stellt sich die eindeutige Zurechnung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen als schwierig und nicht zuverlässig dar. Zudem wird die Hämostase durch die Operation selbst und eine eventuell notwendige postoperative Immobilisation zugunsten thromboembolischer Ereignisse beeinflusst. Der Einfluss der Operation selbst ist aufgrund theoretischer Überlegungen und aufgrund der

Pharmakovigilanzdaten als weit größer einzuschätzen als der potentielle Einfluss der Faktor VIII:C-Erhöhung durch Gabe von Haemate<sup>®</sup> P. So beträgt das jährliche Thromboserisiko für einen 60jährigen Menschen etwa 1:1000. Bezogen auf einen Monat liegt es bei ca. 1:10.000. Ein konstant über 150 % liegender Faktor VIII:C-Wert bewirkt eine fünffache Risikosteigerung. Das Absolutrisiko pro Monat bedingt durch erhöhte F VIII:C-Aktivitäten beträgt somit lediglich 5:10.000 (0,05 %) [83]. Demgegenüber liegt das postoperative Thromboserisiko bei großen operativen Eingriffen auch mit Heparinprophylaxe bei ca. 5–10 % [85].

### Diagnose des vWS

Früher wurde der Definitionsbereich des vWS nach labordiagnostischen Parametern weitaus großzügiger gehalten, so dass einige Patienten in dem untersuchten Register nach den aktuellen Richtlinien kaum als vWS-Patient bezeichnet werden würden.

Aktuell haben Diagnosestandards nach Sadler et al. [17] Gültigkeit. Hiernach kann bei vWF-Spiegeln <30 % (bzw. <35 % [3]) von einem vWS ausgegangen werden, Werte zwischen 30 % und 50 % (bzw. 35-60 % [3]) liegen im Bereich der diagnostischen Grauzone und müssen in Zusammenschau der Klinik des Patienten und weiterer labordiagnostischer Parameter beurteilt werden. In der Vergangenheit wurde bereits bei vWF-Werten unterhalb der Normalverteilung von einem vWS gesprochen.

### **5.3 Ausblick/Perspektive**

Sicher werden auch weiterhin mehr Daten benötigt bezüglich Höhe und Dauer der Dosierung von Haemate<sup>®</sup> P sowie über das Auftreten von assoziierten Nebenwirkungen und die Wirksamkeit der Substitutionstherapie.

Interessante Zukunftsperspektiven in der Hämotherapie von vWS-Patienten bieten zur Zeit noch im Tierversuch befindliche Studien zur Anwendung von Interleukin 11 und rekombinatem vWF.

Interleukin (IL) 11, ein Zytokin, hebt die Plasmaspiegel von FVIII und vWF kurzzeitig bei Mäusen und als Langzeiteffekt bei Menschen an und bietet somit eventuell neue Therapieansätze zur Ergänzung von Desmopressin [34;86]. IL-11 stimuliert zudem die Reifung und Bildung der Blutplättchen in den Megakaryozyten (Thrombopoese) [87]. Daher wurde rekombinantes IL-11 bisher nach Chemotherapien verwendet. In Studien fiel dabei ein Anstieg von vWF auf. Im Tierversuch zeigten sich ein zweifacher Anstieg der Plasma-vWF- und ein dreifacher Anstieg des FVIII-Spiegels nach vier und nach sieben Tagen mit Injektionen von rhIL-11 (250 µg/kg/d). Der Effekt dauerte so lange an, wie injiziert wurde (bis maximal 21 Tage). Zudem erwies sich der FVIII-Anstieg als unabhängig von vWF, da er auch bei Mäusen ohne vWF nachweisbar war [44]. In einer Testreihe an Hunden mit rhIL-11 (Neumega®), steigerte IL-11 den vWF- und FVIII-Plasmaspiegel anhaltend und stufenweise. Zusammen mit DDAVP konnte ein schneller aber nicht persistierender Anstieg erzielt werden. Außerdem beobachtete man einen Plättchenanstieg um 78 % und einen Fibrinogenanstieg um 150 %. Nach weniger als 24 Stunden führte DDAVP zur Tachyphylaxie. Nach Vorbehandlung mit IL-11 war jedoch immer noch ein Anstieg um 70-100 % erzielbar, daher liegt die Vermutung nahe, dass sich IL-11 nicht wesentlich auf die DDAVP-sensiblen Pools auswirkt [45].

Des Weiteren ist ein rekombinantes vWF-/ F VIII-Präparat Gegenstand aktueller Forschungen [88;89], welches das potentielle Übertragungsrisiko von Mikroorganismen noch weiter minimieren soll. Ein rekombinanter vWF mit intakter Multimerstruktur konnte bei Hunden mit vWS die Gerinnungsdefekte korrigieren. Er soll in klinischen Studien geprüft werden [34].

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

In einem retrospektiv erhobenen Patientenregister der Universitätskliniken Düsseldorf sollte die Indikationsstellung, die Wirksamkeit und die Verträglichkeit eines von-Willebrand-Faktor-haltigen Faktor VIII-Konzentrates (Haemate<sup>®</sup> P) bei operierten Patienten mit von-Willebrand-Syndrom evaluiert werden. Die Daten erstrecken sich über den Zeitraum von 1981 bis 2006. Veränderungen im Substitutionsverhalten während dieser Zeitspanne sollten ebenfalls erfasst werden.

Von circa 125.000 untersuchten Befunden des Instituts für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin der Universitätskliniken Düsseldorf ergaben sich bei rund 2.500 Patienten (entsprechend circa 2 %) Hinweise auf eine mögliche Blutungsneigung aufgrund anamnestischer Angaben oder aufgrund von Laboruntersuchungen. Aus dieser Subgruppe konnten 52 Operationen an Patienten mit nachgewiesenem oder vermutetem von-Willebrand-Syndrom (vWS) aus den chirurgischen Kliniken erfasst werden. Hierbei wurde in 23 Fällen ein FVIII/vWF-Konzentrat (Haemate<sup>®</sup> P) verabreicht, also in 44 % der 52 Operationen, wobei die hämostaseologisch-konsiliarische Empfehlung für Haemate<sup>®</sup> P 32 Mal (in 62 %) gegeben wurde. Den Empfehlungen wurde in 19 von 32 Fällen (60 %) nachgegangen. Die vorausgehenden konsiliarischen Therapievorschläge hatten signifikanten Einfluss auf die nachfolgende Haemate<sup>®</sup> P-Gabe.

Als prädiktive Parameter bei der Indikationsstellung zur Substitutionstherapie erwiesen sich sowohl anamnestische als auch labordiagnostische Angaben. Im Einzelnen waren dies eine anamnestische perioperative Blutungsneigung, die Verabreichung von Haemate<sup>®</sup> P oder Thrombozytenkonzentraten in der Vergangenheit, eine präoperative Verminderung des vWF-Antigens oder der vWF-Aktivität.

Die Wirksamkeit von Haemate<sup>®</sup> P wurde in ca. 74 % (nach Ausschluss von Patienten mit Thrombozytopathie in 81 %) als sehr gut bis gut eingestuft. Einfluss auf den perioperativen Blutverlust hatte neben der Größe des Eingriffes auch die gleichzeitige Verabreichung einer Thrombose-Prophylaxe. Die hierbei verwendete Haemate<sup>®</sup> P-Dosis lag im Median im Bereich gängiger Empfehlungen.

In dem beobachteten Patientenkollektiv traten während des jeweiligen stationären Aufenthaltes weder thromboembolische noch anderweitige Nebenwirkungen auf.

Im erfassten Zeitraum von 1981 bis 2006 sistierte die Verwendung von Kryopräzipitaten während der 90er Jahre zugunsten (vWF-haltiger-) Einzelfaktorenkonzentrate im Sinne einer Minimierung potentieller Blutprodukt-assoziiertes Infektionsrisiken. Dieser Trend entspricht allgemeinen europäischen Richtlinien.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Barthels M, Depka von M: Das Gerinnungskompodium2003.
2. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J: Basislehrbuch Innere Medizin2006.
3. Budde U, Drewke E, Will K, Scheppenheim R: Standardisierte Diagnostik des von-Willebrand-Syndroms. Haemostaseologie 2004;1:12-26.
4. Sucker C, Stockschläder M, Zotz R, Scharf R: Das von-Willebrand-Syndrom. Dtsch med Wochenschr 2004.
5. Siegenthaler W: Differentialdiagnose innerer Krankheiten1993.
6. Riede U, Schaefer H: Allgemeine und spezielle Pathologie1993.
7. Budde U, Drewke E, Mainusch K, Scheppenheim R: Laboratory diagnosis of congenital von Willebrand disease. Semin Thromb Hemost 2002;28(2):173-189.
8. Juergens: Clinical data on von Willebrand-Juergens syndrome. Haematol Bluttransfus 1969;6:164-175.

9. Zimmermann TS, Ratnoff OD, Powell AE: Immunologic differentiation of classic hemophilia ( factor VIII deficiency) and von Willebrand`s disease. J Clin Invest 1971;50:244-254.
10. Miller JL: Von Willebrand`s disease. Hematol Oncol Clin North Am 1990;4:107-123.
11. Lohr M, Keppler B: Innere Medizin2005.
12. Ewenstein B: Use of ristocetin cofactor activity in the management of von Willebrand disease. Haemophilia 2001;7(1):10-15.
13. Kurth A, Ludwig G, Scharrer I: Prävalenz, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des von-Willebrand-Syndroms bei orthopädisch-traumatologischen Patienten. Der Orthopäde 1999;28:366-374.
14. de Groot P: The role of von Willebrand factor in platelet function. Semin Thromb Hemost 2002;28(2):133-138.
15. Thomas L: Labor und Diagnose- Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik1998.
16. Imöhl M: Labormedizin pocket2003.
17. Sadler J, Budde U, Eikenboom J, Favaloro E, Hill F, Holmberg L, Ingerslev J, Lee C, Lillicrap D, Mannucci P, Mazurier C, Meyer D,

Nichols W, Nishino M, Peake I, Rodeghiero F, Scheppenheim R, Ruggeri Z, Srivastava A, Montgomery R, Federici A: Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand factor. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2006;4:2103-2114.

18. Thompson A, Gill J, Ewenstein B, Mueller-Velten G, Schwartz B:  
Successful treatment for patients with von Willebrand disease undergoing urgent surgery using Factor VIII/VWF concentrate(Humate-P). *Haemophilia* 2004;10(1):42-51.
19. Rodeghiero F, Castaman G: Treatment of von Willebrand disease. *Semin Hematol* 2005;42(1):29-35.
20. Kunicki et al: An association of candidate gene haplotypes and bleeding severity in von Willebrand disease type 1 pedigrees. *Blood* 2004;104(8).
21. Scharrer I: Chirurgische Eingriffe bei Hämophilen und Patienten mit von-Willebrand-Syndrom. *Haemostaseologie* 2000;20:93-98.
22. Sucker C, Stockschräder M, Zotz R, Scharf R: Das erworbene von-Willebrand-Syndrom. *Dtsch med Wochenschr* 2004;129:1581-1585.

23. Meili E: Ausgeprägte Blutungsneigungen. Haemostaseologie 2004;4:221-233.
24. Abshire T: Prophylaxis and von Willebrand`s disease. Thromb Res 2006;118(1):3-7.
25. Eikenboom JCJ: Congenital von Willebrand disease type 3: Clinical manifestations, pathophysiology, and molecular biology. Best Prac Res Clin Haematol 2001;14:365-379.
26. Scheppenheim R, Barthels M, Budde U: Angeborenes und erworbenes von-Willebrand-Syndrom. Haemostaseologie 2005;25:367-375.
27. Budde U, Bergmann F, Michiels J: Acquired von Willebrand syndrome: Experience from 2 years in a single laboratory compared with data from the literature and an international registry. Semin Thromb Hemost 2002;28(2):227-237.
28. Scharrer I: Women with von Willebrand disease. Haemostaseologie 2004;24(44):49.
29. Armenian S, Raffel J, Nugent D, Young G: Painless urethral bleeding: an unusual presentation of von Willebrand disease. Haemophilia 2003;9(332):335.

30. Silwer: von Willebrand`s disease in Sweden. Acta Paediatr Scand 1973;(238):11-159.
31. Scheppenheim R: The evolving classification of von Willebrand disease. Blood Coagul Fibrinolysis 2005;16(1):3-10.
32. Scheppenheim R, Budde U: Klassifikation des von-Willebrand-Syndroms. Haemostaseologie 2004;24:27-36.
33. Bruhn, Schambeck, Hach-Wunderle: Hämostaseologie für die Praxis 2007.
34. Mannucci P: New treatments for von Willebrand`s disease. Hospital Pharmacy Europe 2007;30(18):19-20.
35. Gill J: Treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease. Thromb Res 2007;120(1):21-25.
36. Federici A, Castaman G, Mannucci P: Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. Haemophilia 2002;8:607-621.
37. Federici A: Management of inherited von Willebrand disease in 2006. Semin Thromb Hemost 2006;32(6):616-620.

38. Lillicrap D, Poon M, Walker I, Xie F, Schwartz B: Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, haemate-P/humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2002;87(2):224-230.
39. Barthels M, Schramm W: Gerinnungsfaktorenkonzentrate. *Hämostaseologie* 2004;24:286-297.
40. Federici A: Management of von Willebrand disease with factor VIII/von Willebrand factor concentrates: results from current studies and surveys. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16 Suppl 1:S17-S21.
41. Berntorp E: Plasma product treatment in various types of von Willebrand`s disease. *Haemostasis* 1994;24(5):289-297.
42. Nitu-Whalley I, Miners A, Lee C: Audit of clinical management of von Willebrand disease during 1997 at a single institution and review of treatment patterns between 1980 and 1997. *Haemophilia* 1999;5(5):327-333.
43. Takahashi H, Tatewaki W, Nagayama R, Hanano M, Tamura M, Yamaguchi T, Takizawa S, Wada K, Shibata A: Heat-treated factor VIII/von Willebrand factor concentrate in platelet-type von Willebrand`s disease. *Haemostasis* 1987;17(6):353-360.

44. Denis C, Wagner D: Interleukin 11 significantly increases plasma von Willebrand factor and factor VIII in wild type and vWD mouse models. *Blood* 2001;97(2).
45. Olsen E, Nichols T, et al: Comparative response of plasma vWF in dogs to upregulation of vWF mRNA by Interleukin-11 versus Weibel-Palade body release by Desmopressin (DDAVP). *Blood* 2003.
46. Michiels J, Berneman Z, van der PM, Schroyens W, Budde U, van Vliet H: Bleeding prophylaxis for major surgery in patients with type 2 von Willebrand disease with an intermediate purity factor VIII-von Willebrand factor concentrate (Haemate-P). *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15(4):323-330.
47. Favaloro E, Bukuya M, Martinelli T, Tzouroutis J, Duncan E, Welldon K, Collecutt M, Aumann H, Thom J, Gilmore G: A comparative multi-laboratory assessment of three factor VIII/von Willebrand factor concentrates. *Thromb Haemost* 2002;87(3):466-476.
48. Lethagen S, Kyrle P, Castaman G, Haertel S, Mannucci P: von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. *J Thromb Haemost* 2007;5(7):1420-1430.
49. Berntorp E: Von Willebrand factor containing factor VIII concentrates. *Haemophilia* 1999;5:60-63.

50. Scharrer I, Vigh T, Aygören-Pürsün E: Experience with Haemate P in von Willebrand`s disease in adults. *Haemostasis* 1994;24(5):298-303.
51. Ieko M, Sakurama S, Sagawa A, Yoshikawa M, Satoh M, Yasukouchi T, Nakagawa S: Effect of a factor VIII concentrate on type IIB von Willebrand`s disease-associated thrombocytopenia presenting during pregnancy in identical twin mothers. *Am J Hematol* 1990;35(1):26-31.
52. Mauz-Korholz C, Budde U, Kruck H, Korholz D, Gobel U: Management of severe chronic thrombocytopenia in von Willebrand`s disease type 2B. *Arch Dis Child* 1998;78(3):257-260.
53. Nowak-Gottl U, Kehrel B, Budde U, Hoffmann C, Winkelmann W, Jurgens H: Acquired von Willebrand disease in malignant peripheral neuroectodermal tumour (PNET). *Med Pediatr Oncol* 1995;25(2):117-118.
54. Frank R, Kunz D, Wirtz D: Acquired von Willebrand disease--hemostatic management of major orthopaedic surgery with high-dose immunoglobulin, desmopressin, and continuous factor concentrate infusion. *Am J Hematol* 2002;70(1):64-71.
55. Ingerslev J, Hvitfeldt Poulsen L, Sorensen B: Current treatment of von Willebrand`s disease. *Haemostaseologie* 2004;1(24):56-64.

56. Lubetsky A, Schulman S, Varon D, Martinowitz U, Kenet G, Gitel S, Inbal A: Safety and efficacy of continuous infusion of a combined factor VIII-von Willebrand factor (vWF) concentrate (Haemate-P) in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1999;81(2):229-233.
57. Lethagen S, Carlson M, Hillarp A: A comparative in vitro evaluation of six von Willebrand factor concentrates. *Haemophilia* 2004;10(3):243-249.
58. Kukui H, Yoshioka K: Haemostatic effect of a heat-treated factor VIII concentrate (Haemate P) in von Willebrand`s disease. *Blut* 1988;56(4):171-178.
59. Lawrie A, Harrison P, Armstrong A, Wilbourn B, Dalton R, Savidge G: Comparison of the in vitro characteristics of von Willebrand factor in British and commercial factor VIII concentrates. *Br J Haematol* 1989;73(1):100-104.
60. Dobrkovska A, Krzensk U, Chediak J: Pharmacokinetics, efficacy and safety of Humate-P in von Willebrand disease. *Haemophilia* 1998;4 Suppl 3:33-39.
61. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pozzoli D, Lippi G, Manzato F, Bertuzzo D, Gandini G: Efficacy and safety of factor VIII/von Willebrand`s factor concentrate (Haemate-P) in

preventing bleeding during surgery or invasive procedures in patients with von Willebrand disease. *Haematologica* 2003;88(11):1279-1283.

62. Berntorp E, Petrini P: Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16(1):23-26.
63. Chang A, Rick M, Ross Pierce L, Winstein J: Summary of a workshop on potency and dosage of von Willebrand factor concentrates. *Haemophilia* 1998;4(3):1-6.
64. Gill J, Ewenstein B, Thompson A, Mueller-Velten G, Schwartz B: Successful treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease with factor VIII/vWF concentrate(Humate-P): use of the ristocetin cofactor assay (vWF:RCo) to measure potency and to guide therapy. *Haemophilia* 2003;9:688-695.
65. Mannucci P: Treatment of von Willebrand's disease. *The New England Journal of Medicine* 2004;351:683-694.
66. Franchini M: Thrombotic complications in von Willebrand disease. *Haematology* 2006;11(1):49-52.
67. Girolami A, Tezza F, Scapin M, Vettore S, Casonato A: Arterial and venous thrombosis in patients with von Willebrand's disease: A

critical review of the literature. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21(2):175-178.

68. Wetzstein V, Budde U, Oyen F, Ding X, Herrmann J, Liebig B, Scheppenheim R: Intracranial hemorrhage in a term newborn with severe von Willebrand disease type 3 associated with sinus venous thrombosis. *Haematologica* 2006;91(12).
69. Kyrle P, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, Weltermann A, Speiser W, Lechner K, Eichinger S: High plasma levels of Factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine* 2007;343(7):457-462.
70. Makris M, Colvin B, Gupta V, Shields M, Smith M: Venous thrombosis following the use of intermediate purity FVIII concentrate to treat patients with von Willebrand's disease. *Thromb Haemost* 2002;88(3):387-388.
71. Mannucci P: Venous thrombosis in von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2002;88:378-379.
72. Favaloro EJ, Soltani S, McDonald J, Grezchnik E, Easton L, Favaloro JW: Reassessment of ABO blood group, sex and age on laboratory parameters used to diagnose von Willebrand disorder:

potential influence on the diagnosis vs. the potential association with risk of thrombosis. *Am J Clin Pathol* 2005;124(6):910-917.

73. Oger E, Lacut K, van Dreden P, Bressollette L, Abgrall J, Blouch M, Scarabin P, Mottier D: High plasma concentration of factor VIII coagulant is also a risk factor for venous thromboembolism in the elderly. *Haematologica* 2003;88(465):469.
74. Tsai A, Cushman M, Rosamond W, Heckbert S, Tracy R, Aleksic N: Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: The longitudinal investigation of thromboembolism aetiology (LITE). *Am J Med* 2002;113:636-642.
75. Pschyrembel W: Pschyrembel1977.
76. Kreuz W, Becker S, Auerswald G, Kurnick K, Kröniger A, Klarmann D: Virus safety of pasteurized clotting factor concentrates. *Semin Thromb Hemost* 2002;28(1):57-61.
77. Muntean W, Zenz W, Falger J, Male C, Streif W, Wank J, Schwarz R, Schmitt K, Kurnik P, Zwiauer K: Sixteen years of treatment with pasteurized human clotting factor concentrates in children and adolescents: A pharmacosurveillance investigation comprising 727 patient years. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2002;28(1).

78. Mannucci PM: The safety of plasma –derived versus recombinant concentrates. World Federation of Hemophilia, occasional papers 2004;5.
79. Larsen: Anästhesie2006.
80. Kearon C: Classification of bleeding during prophylaxis after orthopaedic surgery. Control of Anticoagulation Subcommittee 2004.
81. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, Batlle J, Baudo F, Cappelletti A, Casana P, Srivastava A: The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of von willebrand disease type 1: an international, multicenter study. Journal of thrombosis and haemostasis 2005.
82. Federici A, Castaman G, Franchini M, Morfini M, Zanon E, Coppola A, Tagliaferri A, Boeri E, Mazzucconi MG, Rossetti G, Mannucci P: Clinical use of Haemate P in inherited von Willebrand`s disease: a cohort study on 100 Italian patients. Haematologica 2007;92(7):944-951.
83. Koster T, Blann A, Briet E, Vandenbroucke J, Rosendaal F: Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. Lancet 1995;345:152-155.

84. Mannucci P: Recommended protocol for the study of the ex vivo biological effects of virus-inactivated plasma concentrates in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1992;68:84-87.
85. Geerts Wea: Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *chest* 2004;126:338-400.
86. Jankowitz R, Ragni M: Recombinant IL-11 (Neumega, rhIL-11) increases plasma von Willebrand factor in type 1 vWD. *Blood* 2006;108(1003).
87. Gordon M: Thrombopoietic activity of recombinant human interleukin 11 in cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996;38:96-98.
88. Federici A, Berntorp E, Lee C: The 80th anniversary of von Willebrand`s disease: history, management and research. *Haemophilia* 2006;12(6):563-572.
89. Schwarz H, Dorner F, Mitterer A, Mundt W, Schlokot U, Pichler L, Turecek P: Evaluation of recombinant von Willebrand factor in a canine model of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1998;4(3):53-62.

90. Schulman S, Kearon C: Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2005;3(4):692-694.
  
91. Schulman S: Classification of bleeding in clinical trials. Control of Anticoagulation Subcommittee 2004.

## 8. PUBLIKATIONEN

Journal of Thrombosis and Haemostasis, Vol. 5, Suppl. 1, 8-2007:

“Clinical experience with factor VIII/von-Willebrand-factor concentrate  
Haemate P: results on efficacy and safety in a single center registry”

Zotz RB, Moeller N, Mandaliev A, Scharf RE

## 9. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. R. E. Scharf danke ich für die freundliche Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit und die Möglichkeit, die Arbeit in seinem Institut durchführen zu dürfen.

Bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. R. B. Zotz bedanke ich mich für die ausgezeichnete Betreuung und unermüdliche Geduld während der gesamten Doktorarbeit, insbesondere für Unterstützung bei der Durchführung der statistischen Auswertung sowie für die Beratung bei der Interpretation der Ergebnisse.

Ebenfalls gilt mein Dank Frau Nikola Möller, ohne die die praktische Durchführung des gesamten Projektes an die Grenzen des Unmöglichen gestoßen wäre.

Ganz besonders herzlich danke ich meinen Eltern, die mir durch ihre fortwährende Unterstützung das Studium der Humanmedizin und die Erstellung dieser Doktorarbeit enorm erleichtert haben.

## 10. LEBENS LAUF

Name: Angelina Viktoria Mandaliev

Geburtsdatum: 13. Dezember 1982

Geburtsort: Baden-Baden

Eltern: Angel Mandaliev, Dr.med.  
Gudrun Mandaliev

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Familienstand: Ledig

Berufliche Tätigkeit: Ab 2009 Assistenzärztin Dermatologie  
Städtische Kliniken Dortmund

Studium der Humanmedizin: 2002 – 2008 Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
2008 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen  
Prüfung  
2004 Erster Abschnitt der Ärztlichen  
Prüfung (Physikum)

Schulabschluss: 2002 Abitur

Schulbesuch: 1993 – 2002 Johannes-Althusius-Gymnasium  
Bad Berleburg  
1989 – 1993 Grundschule Bad Berleburg

**„Risikoadaptierte Hämotherapie bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom unter chirurgischer Intervention: Nutzen und Verträglichkeit von Haemate® P“**

Angelina Mandaliev

*Abstract*

Die Frage nach der Indikation, der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Substitution mit einem von-Willebrand-Faktor/Faktor VIII-haltigen Faktorenkonzentrat (Haemate® P) bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom (vWS) unter chirurgischer Intervention sollte mittels eines Patientenregisters evaluiert werden.

Im Zeitraum von 1981 bis 2006 erfolgten in den Chirurgischen Kliniken des Universitätsklinikums Düsseldorf 52 Operationen bei 36 vWS-Patienten. Hierbei wurde in 23 Fällen Haemate® P verabreicht, wobei die hämostaseologisch-konsiliarische Empfehlung für Haemate® P 32 Mal gegeben wurde. Den Empfehlungen wurde in 19 von 32 Fällen (60 %) nachgegangen.

Die vorausgehenden konsiliarischen Therapievorschlüsse hatten signifikanten Einfluss auf die nachfolgende Haemate® P-Gabe. Weitere signifikant Einfluss nehmende Parameter bei der Indikationsstellung zur Substitutionstherapie waren sowohl anamnestische als auch labordiagnostische Angaben. Im Einzelnen waren dies eine anamnestische perioperative Blutungsneigung, die Verabreichung von Haemate® P oder Thrombozytenkonzentraten in der Vergangenheit, eine präoperative Verminderung des von-Willebrand-Faktor-Antigens oder der von-Willebrand-Faktor-Aktivität.

Die Wirksamkeit von Haemate® P wurde in ca. 74 % (nach Ausschluss von Patienten mit Thrombozytopathie in 81 %) als sehr gut bis gut bewertet. Signifikanten Einfluss auf den perioperativen Blutverlust hatte neben der Größe des Eingriffes auch die gleichzeitige Verabreichung einer Thrombose-Prophylaxe. Die verwendete Haemate® P-Dosis lag im Median im Bereich der gängigen Empfehlungen.

In dem beobachteten Patientenkollektiv traten während des jeweiligen stationären Aufenthaltes weder thromboembolische noch anderweitige Nebenwirkungen auf, die mit Haemate® P in Verbindung gebracht werden können.

Im dem von uns erfassten Zeitraum von 1981 bis 2006 sistierte die Verwendung von Kryopräzipitaten im Verlauf der 90er Jahre zugunsten von-Willebrand-Faktor/Faktor VIII-haltiger Faktorenkonzentrate.



Referent: Priv.-Doz. Dr. med. R. B. Zotz

## 11. ANHANG

### 11.1 Mitteilungen des Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung

#### **Gerinnungsfaktorpräparat Haemate HS/P 1000 und Risiko der Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit**

Bei der 57. Sitzung des Arbeitskreis Blut am 18.01.2005 wurde folgende Stellungnahme (S6) verabschiedet:

Vor kurzem stellte sich heraus, dass im Jahre 1996 Plasma einer französischen Spenderin, die im Jahr 2004 an vCJK erkrankte, in ein Zwischenprodukt eingegangen war, das zur Herstellung einer Charge von Haemate HS / P 1000 mit der Chargenbezeichnung 5676641 verwendet wurde. Ein Großteil dieser Charge wurde in Deutschland angewendet.

Basierend auf der Einschätzung der Zulassungsbehörde (siehe Information des Paul-Ehrlich-Instituts vom 12.01.2005, [www.pei.de](http://www.pei.de)) und des aktuellen Kenntnisstandes wird bei einer möglichen Belastung dieser Haemate-Charge mit dem Erreger von vCJK das Übertragungsrisiko von vCJK durch dieses Produkt als äußerst gering angesehen.

Im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland (VK) wurden bisher bei mehreren Tausend Hämophilie-Patienten, die seit 1980 mit gleichartigen Produkten aus VK- Plasma behandelt wurden, keine vCJK-Erkrankungen festgestellt.

Insgesamt erscheint eine Erkrankung an vCJD als Folge der Applikation der betroffenen Charge von Haemate als unwahrscheinlich.

Die Information und Aufklärung der betroffenen Patienten soll durch den behandelnden Arzt in einem individuellen Gespräch in angemessener Form erfolgen. Für die betroffenen Patienten ergeben sich derzeit keine weiteren Konsequenzen.

Für den Arbeitskreis Blut:

Prof. Dr. Reinhard Burger  
Vorsitzender

Dr. R. Offergeld  
Geschäftsführerin



## Informationen zu Gerinnungsfaktoren und Prionen

### **Das Paul-Ehrlich-Institut informiert über ein geringes Risiko der Kontamination einer Charge des Gerinnungsfaktorpräparates Haemate HS/P 1000 aus dem Jahr 1997 mit Prionen.**

Am 10.01.2005 informierte die Firma ZLB Behring das Paul-Ehrlich-Institut in Langen, dass im Jahr 1996 Plasma einer französischen Spenderin, die später an vCJK erkrankte, in ein Zwischenprodukt eingegangen war, das zur Herstellung einer Charge Haemate HS/P 1000 (Ch.-Bez. 5676641) verwendet wurde. Haemate wird angewendet zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Hämophilie A und bei erworbenem Faktor VIII-Mangel, bei der Therapie bei Patienten mit Antikörpern gegen Faktor VIII und bei der Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei von Willebrand-Syndrom.

Der damalige Zulassungsinhaber Centeon hatte diese Charge im Jahr 1997 in Deutschland auf den Markt gebracht. Das PEI hatte allerdings die Chargenfreigabe im November 1997 wegen nachträglich bekannt gewordener Mängel der Spenderauswahl in der französischen Blutspendeinrichtung wieder zurück genommen. Centeon hatte daraufhin eigenverantwortlich einen Chargenrückruf durchgeführt. Von 1494 Packungen, die in Deutschland in den Verkehr gebracht worden sind, waren 1269 Packungen offensichtlich bereits verbraucht worden, 225 Packungen wurden zurück geschickt.

Das Risiko, dass Patienten sich durch Anwendung der betroffenen Charge mit vCJK infiziert haben könnten, ist als äußerst gering einzuschätzen. Bisher hat es keinen bestätigten Fall und auch keine Verdachtsfälle einer vCJK-Übertragung durch Plasmaderivate gegeben. Für die betroffene Charge hat das Paul-Ehrlich-Institut eine Risikokalkulation durchgeführt. Berücksichtigt wurden

- die Menge des verwendeten Plasmas der Spenderin,
- die Größe des Plasmapools, in den ihre Plasmaspende eingegangen ist,
- die Menge an Plasma, das für eine Einzeldosis (Packung) verarbeitet wurde,
- eine angenommenen Erregerkonzentration, die auf tierexperimentellen Daten beruht, sowie
- die experimentell untersuchte Kapazität der Reinigungsschritte für Faktor VIII-Präparate im Herstellungsverfahren, Prionen zu entfernen

Nach dieser Kalkulation wird die möglicherweise verbleibende Restmenge an Infektiosität in einer Einzeldosis der betroffenen Charge von Haemate HS/P 1000 als sehr niedrig eingeschätzt ( $4,1 \times 10^{-4}$  IE<sub>50</sub>/ Packung bis  $4,1 \times 10^{-5}$  IE<sub>50</sub>/ Packung).

**Information für Ärzte und  
Apotheker**

Stand: 12.01.2005

**Paul-Ehrlich-Institut**  
Bundesamt für Sera und Impfstoffe

Seite 2 / 2

Anders ausgedrückt könnte eine von 2.500 bis 25.000 Packungen theoretisch eine infektiöse Einheit an Prionen enthalten. Da nach dieser Überlegung nur jede 2.500ste bis 25.000ste Packung kontaminiert sein kann, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass keine oder nur einzelne der verbrauchten 1269 Packungen Restmengen von infiziertem Material enthalten. Auch für Patienten, die mehrere Packungen aus dieser Charge erhalten haben, ist das Risiko einer Infektion damit noch gering.

Auf europäischer Ebene findet schon seit einigen Jahren eine intensive Diskussion um die Sicherheit der aus Plasma hergestellten Produkte statt. In einem Positionspapier des bei der Europäischen Arzneimittelagentur angesiedelten Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP, früher CPMP) vom Juni 2004 wurde festgestellt, dass auch bei Verwendung französischen Plasmas ein ausreichender Sicherheitsabstand gegenüber einer Infektion mit Prionen besteht. Die Bewertungen werden neuen Erkenntnissen kontinuierlich angepasst.

(<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pos/287902rev1.pdf>)

**11.2 Übersicht nach Einzelpatienten über den Verbrauch von Blutprodukten, Faktorenkonzentraten, DDAVP, OP-Größe und -Art, Alter, Geschlecht, von-Willebrand-Syndrom-Typ und zusätzlichen Blutungsrisiken**

Art der Op (Größe*) + Patienten-Nummer	Alter (Jahre)	Ge-schlecht <sup>#</sup>	vWS-Typ	weitere Blutungsrisiken	Hb-Abfall (g/dl) <sup>§</sup>	Gesamtdauer H.P (d) <sup>**</sup>	Gesamtdosis (IE) <sup>*§</sup>
Band-scheiben-OP (3) 1	41	2	2A	-	1	3	4000
Uncus incarnatus (1) 2	12	2	-	-	-	Minirin <sup>®</sup>	-
Ablatio mammae (3) 3	34	1	-	-	0	-	-
Ablatio mammae (3) 3	43	1	-	Heparin	2	4 (plasm. <sup>§§</sup> F VIII)	4000
Cholezyst-ektomie (3) 4	32	2	2	Heparin	2	19 (Kryo)	70 (6d)
Leistenhernie (2) 5	1	2	-	-	-	3 (plasm. FVIII)	4000
Aortenklappenersatz (3) 6	51	2	-	Heparin	6	3 (plasm. F VIII) 1 EK 1 FFP	5000 1 EK 1 FFP
Ileostoma-rückverlagerung (3) 7	69	2	1	Thrombozyto-pathie; Heparin	6	11 (+ Minirin <sup>®</sup> ) 10 d EK 2 d FFP	8250 (6d) 4 EK (6d) 4 FFP
Ileostoma-rückverlagerung (3) 7	70	2	1	Thrombozyto-pathie; Heparin	3	5 3 d EK 2 d FFP 1 d TK	18000 0 EK (6d) 6 FFP 1 TK
Cholezyst-ektomie (3) 7	71	2	1	Thrombozyto-pathie	6	11 6 d EK 7 d FFP 2 d EK	34000 (6d) 22 EK 20 FFP (6d) 2 EK
Anlage Anus praeternaturalis (3) 7	71	2	1	Thrombozyto-pathie; Heparin	4	9 (+ 1x F XIII Fibrogammin) 4 d EK 7 d FFP	34000 (6d) (+ 1x 1250 IE F XIII) 9 EK 15 FFP (6d)

						3 d TK	4 TK
Art der Op (Größe*) + Patienten- Nummer	Alter (Jahre)	Ge- schlecht <sup>#</sup>	vWS- Typ	weitere Blutungs- risiken	Hb- Abfall (g/dl) <sup>§</sup>	Gesamtdauer H.P (d) **	Gesamtdosis (IE)* <sup>§</sup>
Anlage Anus praeternaturalis (3) 7	74	2	1	Thrombozyto- pathie	1	3 1 d TK	22000 1 TK
Mitralklappen- Ersatz (3) 8	67	1	-	Heparin	6	2 6 d EK 11 d FFP 1 d TK	3000 18 EK 45 FFP (6d) 3 TK
Rethorakotomie (2) 8	67	1	-	Heparin	3	1 6 d EK 11 d FFP 1 d TK	1500 14 EK 44 FFP (6d) 3 TK
Polypentfernung (1) 9	50	1	1	-	5	-	-
Anlage Anus praeternaturalis (3) 7	72	2	1	Thrombozyto- pathie	0	-	-
Anlage Anus praeternaturalis (3) 7	74	2	1	Thrombozyto- pathie	1	- 1 d TK	- 1 TK
Reststruma- entfernung (2) 10	41	1	-	-	3	1 (+Minirin <sup>®</sup> )	1000
Leistenhernie (2) 11	35	2	1	-	4	(Minirin <sup>®</sup> )	-
Cholezyst- ektomie (3) 12	64	1	-	Heparin	2	1	2000
Aorten- aneurysma-OP (3) 13	20	2	evWS	Storage pool defect	3	1 (+ 1x F VII +Minirin <sup>®</sup> ) 1 d EK 2 d FFP 3 d TK	1000 (+3600 IE F VII) 13 EK 14 FFP 13 TK
Cholezyst- ektomie (3) 14	39	1	2B	-	1	1	4000
Lungenlappen- resektion (3) 15	56	1	-	Heparin	2	3 2 d EK	8000 4 EK
Cholezyst- ektomie (3) 16	73	1	-	Heparin	0	7 1 d EK	16000 (6d) 2 EK
Port- Explantation	73	1	-	-	0	2	5000

(1) 16							
Art der Op (Größe*) + Patienten- Nummer	Alter (Jahre)	Ge- schlecht <sup>#</sup>	vWS- Typ	weitere Blutungs- risiken	Hb- Abfall (g/dl) <sup>§</sup>	Gesamtdauer H.P (d) <sup>**</sup>	Gesamtdosis (IE) <sup>*§</sup>
Port- Implantation (1) 16	73	1	-	-	0	2	6000
Sigmaresektion (3) 17	45	2	1	-	4	4	9000
Anus praeternaturalis Rück- verlagerung (3) 17	45	2	-	Heparin	2	Minirin®	-
Dreifach-Bypass (3) 18	61	1	1	Marcumar	3	1 (plasm. F VIII)	2000
Entfernung Sterniotomie- Draht (2) 18	62	1	1	-	0	-	-
Herz- schrittmacher Implantation (1) 18	78	1	1	-	2	1	2500
Adrenalektomie (3)19	39	1	1	Heparin	7	2 (+ Minirin®)	3000
Nephrektomie (Spender) (3) 20	33	1	1	Heparin	6	1 (+ Minirin®)	2500
Polytrauma (mit multiplen Frakturen) (3) 21	26	2	1	-	7	3 (+ 1x plasm. F VIII) 1 d EK	4000 (+ 1x 1000 IE F VIII) 2 EK
Metall- entfernung (2) 21	28	2	1	-	8	8 (plasm. F VIII) 2 d EK	9000 (6d) 4 EK
Patellateil- resektion (2) 21	26	2	1	Heparin	3	4 (plasm. F VIII) 2 d EK 1 d FFP	7000 6 EK 2 FFP
Metall- entfernung (2) 21	26	2	1	-	3	4 (plasm. F VIII)	7000
Karpaltunnel- Dekompression (2) 22	52	1	1	-	-	Minirin®	-
Hämorrhoid- ektomie	54	1	1	-	1	Minirin®	-

(2) 22							
Art der Op (Größe*) + Patienten- Nummer	Alter (Jahre)	Ge- schlecht <sup>#</sup>	vWS- Typ	weitere Blutungs- risiken	Hb- Abfall (g/dl) <sup>§</sup>	Gesamtdauer H.P (d) <sup>**</sup>	Gesamtdosis (IE) <sup>*§</sup>
Femoro- femoraler Bypass (3) 23	58	2	-	Heparin Marcumar <sup>®</sup>	2	Minirin <sup>®</sup>	-
Lobektomie bei Struma (2) 24	33	1	1	-	1	Minirin <sup>®</sup>	-
Cholezyst- ektomie (3) 25	41	1	-	-	2	4 (Kryo) 3 d FFP	50 (Kryo) 3 FFP
Schilddrüsen- Resektion (2) 25	51	1	-	-	1	5 (plasm. F VIII)	5000
Nephrektomie (Spender) (3) 26	46	1	1	Heparin	6	6	16000 (6d)
Hämorrhoid- ektomie (2) 27	49	1	-	-	4	1 1 d EK	2000 2 EK
Metall- entfernung (2) 28	14	1	1	-	0	Minirin <sup>®</sup>	-
Appendektomie (2) 29	12	1	1	-	1	-	-
Rupturierte Ovarialzyste (3) 30	13	1	-	-	2	12 (plasm. F VIII) 1 d EK	18000 (6d) 3 EK
Subtotale Schilddrüsen- Resektion (2) 31	29	2	1	-	1	Minirin <sup>®</sup>	-
Entfernung zusätzliche Rippe (2) 32	12	1	-	-	0	-	-
Anheben und Unterfüttern eines Zehen- nagels (1) 33	12	2	1	-	0	-	-
Leistenhernie (2) 34	64	2	-	Heparin Marcumar <sup>®</sup>	1	Minirin <sup>®</sup>	-

*\*OP-Größe: 1=klein, 2=mittelgroß, 3=groß*

*#Geschlecht: 1= weiblich, 2= männlich*

*§ Hämoglobin-Abfall zwischen präoperativem Wert und Tag 3*

*\*# Gesamtdauer der Verabreichung von Haemate<sup>®</sup> P, anderen Faktorenkonzentraten, Minirin<sup>®</sup> oder Blutprodukten (EK, TK, FFP) vom ersten Tag der Gabe bis Entlassungszeitpunkt*

*\*§ Gesamtdosis der Verabreichung von Haemate<sup>®</sup> P, anderen Faktorenkonzentraten, Minirin<sup>®</sup> oder Blutprodukten (EK, TK, FFP) vom ersten Tag der Gabe bis maximal zum 5. postoperativen Tag (in Klammern Angabe der Gesamtdauer (in Tagen) der Verabreichung des Produktes während des Klinik-Aufenthaltes)*

*§§ plasmatischer Faktor VIII*

## 11.3 Präoperative Risikoabschätzung der Blutungsneigung

**Tab. 34 Bleeding score nach Rodeghiero et al.**

<b>APPENDIX</b>		
<b>Calculation of the individual BLEEDING SCORE</b>		
<p>A symptom-specific grade, ranging from 0 to 3 (see following Table), is attributed to each bleeding symptom reported in the Questionnaire. The sum of all grades within an individual is the Bleeding Score. For each symptom, the most severe occurrence contributed to the Bleeding Score.</p>		
Symptoms	Assigned score	
Epistaxis	0 = no or trivial 1 = present	2 = packing, cauterization, 3 = transfusion, replacement
Cutaneous symptoms	0 = no or trivial 1 = petechiae or bruises	2 = hematomas 3 = medical consultation
Minor wounds	0 = no or trivial 1 = present (1-5 episodes/year)	2 = medical attention 3 = surgery / blood transfusion
Oral cavity bleeding	0 = no or trivial 1 = present	2 = medical attention 3 = surgery / blood transfusion
Gastrointestinal bleeding	0 = no or trivial 1 = present	2 = medical attention 3 = surgery / blood transfusion
Post-partum hemorrhage	0 = no or trivial 1 = present, iron therapy	2 = blood transfusion, dilatation-curettage, suturing 3 = hysterectomy
Muscle hematomas or hemarthrosis	0 = no or trivial 1 = present	2 = medical attention 3 = transfusion, intervention
Tooth extraction (most severe episode)	0 = no or trivial 1 = present	2 = suturing or packing 3 = transfusion
Surgery (most severe episode)	0 = no or trivial 1 = present	2 = suturing or resurgery 3 = transfusion
Menorrhagia	0 = no or trivial 1 = present	2 = consultation, pill use, iron therapy 3 = transfusion, hysterectomy, dilatation-curettage, replacement therapy

nach Rodeghiero et al.[81]

**Tab. 35 Tabelle zur Erfassung der anamnestischen Blutungsschwere für Patienten mit vWS Typ 1 nach Kunicki et al.**

bleeding category	0	1	2	3
epistaxis	Absent	<10 episodes/y* <10 min/episode no therapy	10 episodes/y <10 min/episode no therapy or local therapy	DDAVP or FVIII/vWS concentrate
cutaneous bleeding	Absent	<10 episodes/y no therapy	>10 episodes/y no therapy or local therapy	DDAVP or FVIII/vWS concentrate
bleeding from minor wounds	Absent	<10 episodes/y <5min/episode no therapy	>10 episodes/y >5 min/episode no therapy or local therapy	DDAVP or FVIII/vWS concentrate
oral cavity bleeding	Absent	after minimal trauma only no therapy	spontaneous no therapy or local therapy	DDAVP or FVIII/vWS concentrate
gastrointestinal bleeding	Absent	1 bleeding episode no therapy	>1 bleeding episode no therapy or local therapy	DDAVP or FVIII/vWS concentrate
bleeding after tooth extraction	Absent	sometimes no therapy or local therapy	always local therapy	DDAVP or FVIII/vWS concentrate
bleeding after surgery	Absent	minor bleeding no therapy or local therapy	major bleeding local therapy	DDAVP or FVIII/vWS concentrate
postpartum hemorrhage	Absent	minor bleeding no therapy or local therapy	major bleeding local therapy	DDAVP or FVIII/vWS concentrate
muscle hematomas	Absent	after major trauma no therapy or local therapy	after minor trauma no therapy or local therapy	DDAVP or FVIII/vWS concentrate
hemarthrosis	Absent	after major trauma no therapy	after minor trauma local therapy	DDAVP or FVIII/vWS concentrate
menorrhagia	Absent	no therapy or local therapy	birth control pills	DDAVP or FVIII/vWS concentrate

\*y= year

nach Kunicki et al. [20;20]

## **11.4 Beurteilung der Blutungsschwere**

Zur Beurteilung der Schwere einer Blutungsschwere gibt es mehrere uneinheitliche Systeme.

Diese Inkonsistenzen bezüglich Definitionen und Ausprägung einer Blutung stellten auch Schulman et al. fest [90;91]. Seine Definition bezieht sich auf Blutungen bei *antikoagulierten und nicht operierten* Patienten. Sie soll ausdrücklich *nicht* auf den perioperativen Bereich bezogen werden. Im Einzelnen unterscheidet sie drei Schweregrade:

- 1.: Tödliche Blutungen (die zum Versterben des Patienten führen, die lebensbedrohend sind, die Spätfolgen verursachen oder intensivmedizinische Versorgungsressourcen beanspruchen)
- 2.: Symptomatische Blutung in eine kritische Region oder in ein kritisches Organ (z.B. intrakranial, intraspinal, intraokular, retroperitoneal, intraartikulär, perikardial, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom)
- 3.: Hb-Abfall von mind. 2 g/dl (1,24 mmol/l) oder Transfusion von zwei oder mehr Einheiten Erythrozyten oder Vollblut [90].

Die Definition einer klinisch relevanten Blutung bei *invasiv-orthopädisch* behandelten Patienten *mit Thromboseprophylaxe* richtet sich laut C. Kearon nach folgenden Kriterien:

- Notwendigkeit einer Transfusion von mindestens zwei EKs
- Hämoglobin-Abfall von mindestens 2 g/dl
- eine durch den Operateur als exzessiv bezeichnete Blutung

Als Einflussfaktoren nennt er das Alter des Patienten, die Operationstechnik und die Art der Operation [80].